

Funktionsprüfungen
der Schilddrüse
unter besonderer Berücksichtigung
des Radiojodtestes

WALTER STREY

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0016

Aus der Medizinischen Klinik der
Johannes Gutenberg Universität Mainz
(Direktor: Prof.Dr.med.R.Duesberg)
und dem Institut für Klinische Strahlenkunde
(Direktor: Prof.Dr.med.L.Diethelm)

Die Funktionsprüfungen der Schilddrüse unter
besonderer Berücksichtigung des Radiojodtestes.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
durch die Hohe Medizinische Fakultät,
der
Johannes Gutenberg Universität Mainz

vorgelegt von
Walter Strey.
Oberhausen/Rhld.

Mainz 1966



Referent : Prof. Dr. med. Duesberg

Korreferent : Prof. Dr. med. Diethelm

Dekan : Prof. Dr. med. Borneff

Funktionsprüfungen der Schilddrüse unter besonderer Berücksichtigung des Radiojodtestes

Ein kurzer historischer Überblick über die Schilddrüsenforschung

Der normale Stoffwechsel der Schilddrüse

- I. Die Aufnahme des Jods in die Schilddrüse (Jodination)
- II. Der Einbau des Jods in die Schilddrüsenhormone (Jodisation oder Hormonphase)
- III. Der Umsatz und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone und ihre biologische Wirkung (Gewebsphase)
- IV. Die Beeinflussung der Schilddrüse durch die Hypophyse

Funktionsprüfungen der euthyreoten Schilddrüse

- I. Die Messung des Grundumsatzes
- II. Die Bestimmung der Serumjodfraktion
- III. Die Papierchromatographie
- IV. Die Papierelektrophorese
- V. Der Radiojodtest
- VI. Der Radiojod - Initialtest
- VII. Die Jodclearance Messung
- VIII. Funktionsteste mittels hormonaler Stimulierung
 - a) Thyrotropintest
 - b) Schilddrüsenhemmtest
- IX. Die Messung der J 131 - Ausscheidung im Urin
- X. Die Cholesterin- und Kreatin-Kreatininbestimmung
- XI. Der periphere Hormonabbau
- XII. Die Lokalisationsdiagnostik
- XIII. Die Autoradiographie

Funktionsprüfungen der Schilddrüsenerkrankungen

- I. Funktionsprüfung der euthyreoten Schilddrüse
- II. Funktionsprüfung der hyperthyreoten Schilddrüse
- III. Funktionsprüfung der hypothyreoten Schilddrüse
- IV. Funktionsprüfung der Schilddrüsenerkrankungen
bei klinischer Euthyreose
 - a) Thyreoditiden
 - b) Schilddrüsenmalignome
 - c) Endokrine Ophthalmopathie
 - d) Limitierte Schilddrüsenüberfunktion
 - e) Kompensiertes toxisches Adenom
 - f) Maskierte Schilddrüsenüber- und -unterfunktion
 - g) Das Kropf- Taubheits- Syndrom (PENDRED)

Einfluß extrathyreoidaler Erkrankungen auf den
Hormonstoffwechsel

Schlußbetrachtung

Zunächst sei ein kurzer Überblick über die wesentlichen Etappen der Schilddrüsenforschung gegeben, die man durchschritten hat, bevor man zu der modernen Konzeption der Physiologie und Pathophysiologie der Thyreoidea und den dazugehörigen Funktionsprüfungen gekommen ist. Sowohl der exophthalmische Kropf als auch das Myxoedem sind schon seit dem Altertum bekannt. Im Jahre 1543 beschrieb VESAL die Schilddrüse. 63 Jahre später brachte PARACELsus den Kretinismus in Beziehung zur Schilddrüse. WHARTON (1656), dem das Organ seinen Namen verdankt, glaubte noch, daß die Schilddrüse zur Verschönerung des Halses diene und deshalb vor allem bei Frauen besonders groß sei. 1786 veröffentlichte PARRY und 1802 dann FLAJANI eine Beschreibung über das hyperthyreotische Syndrom. 1835 bestimmten GRAVES und 1840 BASEDOW mit seiner klassischen Beschreibung der Merseburger Trias (Exophthalmus, Kropf, Tachycardie) genau das klinische Bild dieser Krankheit. Im folgenden seien einige der wichtigsten Marksteine in der Geschichte der Erforschung der Schilddrüse in ihrer chronologischen Ordnung genannt.

- 1820 COINDET beschreibt die Anwendung von Jod zur Behandlung des Kropfes.
- 1860 MÖBIUS führt die Basedowsche Krankheit auf eine Überfunktion der Schilddrüse zurück.
- 1895 BAUMANN weist das Jod als Bestandteil der Schilddrüse nach.
- 1915 KENDAL isoliert das Thyroxin (3,5,3',5', Jod-Thyronin) aus der Schilddrüse.
- 1918 Einführung der Grundumsatzbestimmung in der Klinik durch AUB, DUBOIS, HARRIS.
- 1926 HARRINGTON und Mitarbeiter ermitteln die Strukturformel des Thyroxins.
- 1927 SMITH weist die Existenz des thyreotropen Hormons nach,

1938 Einführung des Radiojods in die Schilddrüsen-
diagnostik durch HERTZ, ROBERTS, MEANS und EVANS.

HERTZ, ROBERTS und EVANS injizierten in ihrer ersten Arbeit radioaktives Silberjod, gelöst in Natriumthio-sulfat, gemeinsam mit 10 mg Jod als Trägersubstanz und beobachteten, daß sich das Jod nur im Harn und in der Schilddrüse wiederfand, während die anderen Organe kein Jod enthielten. Sie erkannten sofort die wesentliche Bedeutung des radioaktiven Jods als Wegweiser des Jodumschlages im Organismus. Schon 1941 haben diese Forscher die Jodspeicherung der Schilddrüse als Maßstab ihrer Aktivität herausgestellt. Zum erstenmal gingen HAMILTON und SOLEY nach Zugabe von Jod¹³¹ zur direkten Messung der Jodspeicherung über, indem sie den Geiger-Müller-Zähler über der Schilddrüse anbrachten und die γ -Impulse nach Jodzufuhr bestimmten. Ihre Ergebnisse zeigten die schnelle Jodspeicherung bei Thyreotoxikosen, dagegen die geringe Aufnahme beim Myxoedem, während blande Strumenträger ein annähernd normales Verhalten erkennen ließen. Zu den neueren Ergebnissen der Schilddrüsenforschung gehören die Entdeckung des zweiten Schilddrüsenhormons Trijodthyronin durch GROSS und PITT-RIVERS (1951) und ROCHE (1952), sowie wahrscheinlich des dritten Schilddrüsenhormons Dijodthyronin (ROCHE et al. 1955). Vor der Einführung des Radiojodtestes hatte der Arzt aus dem klinischen Bild, aus der Höhe des Grundumsatzes und dem der Cholesterinämie die Aktivität der Schilddrüse zu bestimmen. Vom klinischen Standpunkt aus hat es der Gebrauch des Radiojods zusammen mit den chemischen, elektrophoretischen Verfahren, den Untersuchungen über die Verwertung der Hormone in der Peripherie und der Lokalisationsmöglichkeit im Bereiche der Thyreoides durch das Szintigramm in der menschlichen

Pathologie erlaubt, den Funktionsstatus der Schilddrüse besser einzuschätzen und in der genauen Erforschung des Organs weiterzuschreiten. Alle diese Methoden ergänzen sich und führen zu einer Beurteilung über den Funktionsstatus der Thyreoidea.

Der normale Stoffwechsel der Schilddrüse

I. Die Aufnahme des Jods in die Schilddrüse (Jodination, SALTER)

Der Mensch benötigt bei normaler Funktion der Schilddrüse täglich 100 - 200 μ g Jod (GREENWALD), welches er hauptsächlich anorganisch und organisch gebunden über den Magendarmkanal aufnimmt. Dieser Wert basiert auf der täglichen Ausscheidung von Jod im Urin, die beinahe identisch ist mit der durchschnittlichen Jodaufnahme von Euthyreoten, bei denen ein Jodgleichgewicht besteht, da der Verlust von Jod durch Ausscheidung im Stuhl, Schweiß und ausgeatmeter Luft nur einen kleinen Prozentsatz darstellt. Das aufgenommene Jod wird vollständig resorbiert, und zwar 5 % des Angebotes in der Minute (KEATING und ALBERT). Nach RICCABONA erfolgt der Jodtransport aktiv durch die Wand des Magendarmkanals. Das Colon resorbiert das Jod aktiv in Gegenwart von Glukose. Unter aktivem Transport versteht man in der Biologie nach KOEFOED - JOHNSON einen Transport durch eine biologische Membran bei Fehlen transportfördernder physikochemischer Gradienten, der das Ergebnis einer energieverbrauchenden Reaktion in der Membran darstellt. Schon in der Darmwand und dann in der Leber wird es durch Dejodasen reduziert und in ionaler Form nach den Gesetzen der Diffusion auf den ganzen extrazellulären Raum, den Jodraum, verteilt (WALLACE und

BRODIE). Gleichzeitig befindet sich hier das durch den Abbau der Schilddrüsenhormone frei gewordene Jodid. Die Schilddrüse, die Niere und die Speicheldrüse besitzen die Fähigkeit, das im Blut kreisende Jodid aufzunehmen. Die Schilddrüse benötigt es zum Aufbau ihrer Hormone (Thyroxin, Trijodthyronin, Dijodthyronin). Sie entnimmt selektiv in kurzer Zeit das im Serum kreisende Jod gegen ein Konzentrationsgefälle. Die Schilddrüse ist fähig, dem Plasma Jodid zu entziehen, obwohl die Konzentration von freiem Jodid in der Thyreoidea wesentlich höher ist als im Blut. Bei Euthyreoten beträgt das Verhältnis 20 : 1, während bei hyperthyreoten Personen der Gradient größer als 500 : 1 sein kann (MUNKNER). Man bezeichnet diesen Vorgang als Jodination (SALTER). Der Jodidtransport in die Zelle erfolgt nicht ohne eine intakte Natrium-Kalium-Austauschpumpe. Durch Blockierung der Atmungskette durch Cyanid hört die Natrium-Kalium-Pumpe wie die Jodidaufnahme auf (WILLBRANDT). Die Energie für die Jodination wird durch die oxydative Phosphorylierung bereitgestellt. Die Jodidpermease ist zwar noch nicht bekannt, doch besteht in der enzymatischen Resorption des Vorganges kein Zweifel (DECKER). Für die genetische Bedingtheit der Jodaufnahme in die Schilddrüse spricht der von STANBURY und CHAPMANN beschriebene Fall, der durch ein Fehlen der Fähigkeit zur Jodidaufnahme in die Schilddrüse gekennzeichnet war. Ebenfalls ist das TSH an der Steuerung beteiligt. Je nach Funktionszustand der Thyreoidea erhöht oder erniedrigt sich die Affinität des Jods zum Schilddrüsenparenchym. Die Clearance der Thyreoidea beträgt bei Euthyreoten 10 - 20 ml/min., bei Hyperthyreoten 70 - 1.000 ml/min., während bei hypothyreoten

Patienten reduzierte Werte gefunden werden. Nach PITT-RIVERS sind bei der Maus nach 2 - 5 Minuten fast 100 %, bei der Ratte etwa 80 % nach 20 Minuten, beim Kaninchen 60 % nach 30 Minuten, beim Meerschweinchen etwa 80 % nach 60 Minuten des injizierten Jodes proteingebunden. Die Jodspeicherung kann durch mehr-tägige Zufuhr von Trijodthyronin (Werner'scher Hemmtest) als auch durch D-Trijodthyronin bis zu 60 % gehemmt werden (ZARA und BORDE). Der gesamte Betrag von Jod im menschlichen Körper wird auf 9 - 10 mg geschätzt (RIGGS), davon bestehen ungefähr 1 % des Jods in Form von Jodid. Die Jodidkonzentration im Plasma beträgt $\sim 0,3 \text{ } \mu\text{g} / 100 \text{ ml}$. Mehr als 80 % des Jods im Körper existiert als jodierte AS in der Schilddrüse. Der größte Teil wird davon im Thyreoglobulin aufgenommen. Der Rest ist in den Jodhormonen, den Abbauprodukten im Plasma oder extrathyreoidalen Geweben gebunden.

Die Steuerung der Jodidaufnahme in die Schilddrüse
nach DECKER :

Biochemie der Schilddrüsenhormone, in HOFFMANN G. :

Radio-Isotope in der Endokrinologie,
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

Stimuliert	Inhibiert		Enzym	Genet. bedingter Enzymdefekt bek.
		Körperzellen Magen-Darm-Trakt J⁻Vorrat (pool) Jodverbindungen J⁻ Plasma J⁻ Schilddrüse	?	-
TSH	ClO ⁻ SCN ⁻⁴		Aktiver Transport (Permease)	(+)
TSH	Thioharnstoff Sulfonamide	J⁻ J⁻ Monojod- und Dijodtyrosin (an Thyreoglobulin gebunden)	Jodperoxidase	+
TSH	Thioharnstoff Sulfonamide	Trijodthyronin Thyroxin (an Thyreoglobulin gebunden)	Oxydative Kupplung	+
TSH		Freies Thyroxin und Trijodthyronin	Protease u. Peptidase	-
			?	-

Die Ausscheidung des im Jodidraum verteilten Jodids ist bei allen Funktionszuständen annähernd konstant und nur bei Nierenerkrankungen und Myxoedem gestört bzw. erniedrigt (PERRY und HUGHES). In diesem Jodidraum befindet sich das Jodid des gesamtextracellulären Flüssigkeitsraumes: das des Plasmas, der Erythrocyten, der Schilddrüse (vor seiner Überführung in organische Bindung) und der Sekrete des Magendarmkanals (Speichel, Magensaft) und der Brustdrüsen. Die Jodidkonzentration im Plasma ist einerseits das Resultat eines dynamischen Gleichgewichts zwischen Versorgung von Jodid aus der Nahrung und den umgesetzten Jodhormonen im Körper, andererseits das Ergebnis der Jodausscheidung in die Schilddrüse und in die Niere. Es werden unabhängig von der Schilddrüsenfunktion durch die Niere in der Stunde 8 % der jeweils in dem mit dem Plasma im Konzentrationsausgleich stehenden Flüssigkeitsraum noch befindlichen Gesamtjodmenge eliminiert (KEATING und ALBERT, MYANT et al.). Nach RIGGS beträgt die Nierenjodidclearance sowohl bei normalen als auch bei hyperthyreoten Personen 33,3 ml Plasma in der Minute.

RIGGS DS: Quantitative aspects of iodine metabolism in man, Pharmacol. Rev. 4, 284, 1952.

	Maßeinheit	Normal	Akuter Jodmangel	Chron. Jodmangel	Thyreotoxikose
Nierenjodidclearance ml Plasma	ml/min.	33,3 (32 My- ant)	33,3	33,3	33,3
Tagesaus- scheidung an anorg. Jod durch die Niere	γ /Tag	144	53	9	199

Individuelle Schwankungen werden mit ± 10 ml/Minute = 30 % angegeben (MYANT et al.). Bei Hypothyreosen ist die Nierenjodidclearance stark erniedrigt und teilweise gar nicht meßbar. Bei unveränderter Jodidclearance erhöht sich die Jodidausscheidung durch die Niere je nach Blutjodidkonzentration. Während der ganzen Jodidphase wird $1/2 - 2/3$ des Jodids über die Niere ausgeschieden, während $1/3 - 1/2$ von der Schilddrüse aufgenommen wird.

Auch die Speicheldrüse kann in Abhängigkeit vom Gehalt des Blutes an Jodid letzteres in geringen Mengen konzentrieren. Durch den Speichel gelangt es wieder in den Magendarmtrakt. Die Speicheldrüse spielt daher im Jodstoffwechsel keine große Rolle. Auch in anderen Organen wie Magen, Lunge, Niere, Hypophyse, Knochenmark, Gonaden, Nebennieren und Pankreas konnte nach Aufnahme von J^{131} noch radioaktives Jod gefunden werden. Doch ist dieser Prozentsatz sehr gering und liegt meist weit unter 1 % der jeweiligen Schilddrüsen-speicherung.

Die Jodidphase des Jodstoffwechsels



In Anlehnung an H.W.BANSI, S. 576:

in SCHWIEGK H., TURBA F.:

Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie,
Diagnostik und Therapie mit Radiojod,
Bd. II, 1961,
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg.

II. Der Einbau des Jods in die Schilddrüsenhormone (Jodisation (SALTER) oder Hormonphase (HORST))

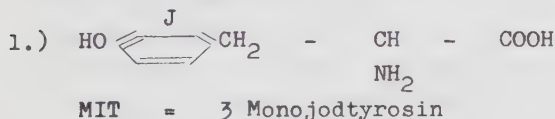
Nach der Resorption des Jods durch die Schilddrüse tritt die zweite Phase seines Stoffwechsels ein, in der es zum Aufbau der Schilddrüsenhormone benötigt wird. Die bis ins Einzelne gehenden chemischen Umsetzungen sind zwar noch nicht bekannt, doch wissen wir heute folgendes:

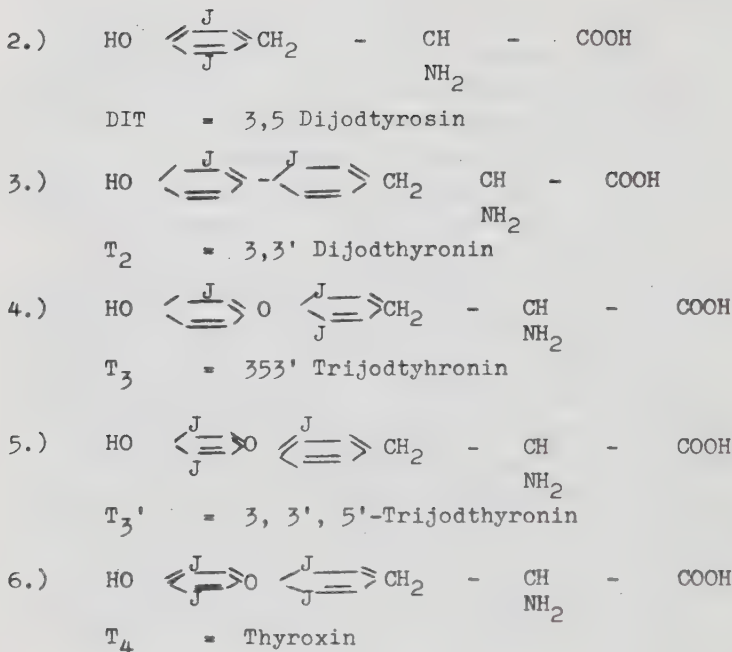
Nach Aufnahme des Jodids durch die Schilddrüse unter Verbrauch von Energie wird es in der Thyreoidea durch ein noch nicht ganz bekanntes Fermentsystem (Perjodase, Cytochromoxydase), das vorwiegend in den Mitochondrien konzentriert sein soll, zu Jod (SCHEIN) bzw. J^+ (Jodinium-ion)(DECKER) oxydiert. De GROOT und DAVIS haben ein Jodid-Peroxydase-Tyrosin-Jodinase-System beschrieben. ALEXANDER hat eine spektrophotometrische Methode für die Bestimmung von Schilddrüsen-Peroxydasen angegeben. Ob die sogenannte Jodisation in der Parenchymzelle oder im Follikellumen stattfindet, ist umstritten. Die Geschwindigkeit der Jodpassage vom Blut ins Kolloid wird vom Funktionszustand der Schilddrüsen bestimmt (DIEZEL). Danach wird das Jod sofort an die Tyrosinreste des Thyreoglobulins adsorbiert (STANBURY, RICCABONE et al.), die entweder frei oder in Peptidform vorliegen (PITT-RIVERS). Als erste nachweisbare Reaktionsprodukte findet man ein- oder zweifach mit Jod substituierte Tyrosylgruppen (DECKER). Die enzymatische Halogenisierung einer organischen Verbindung ist ein sehr seltener Prozess in der Natur. Die Hemmung der Jodierung durch Katalase spricht für die Beteiligung von H_2O_2 . Die Bildung der jodierten Aminosäuren kann man bei Anwendung von J^{131} gut verfolgen. Die jodierten Reaktionsprodukte, die nach Verabreichung von radioaktivem Jod in der Thyreoidea gebildet werden, können papierchromatographisch getrennt und identifiziert werden (ROCHE et al.). Es wird zuerst an die

Stellung 3, dann durch ein weiteres Enzym an die Stellung 5 jodiert, so daß zuerst Monojodtyrosin und darauf Dijodtyrosin auftritt. Möglich ist auch, daß Mono- und Dijodtyrosin gleichzeitig durch verschiedene Enzyme gebildet werden. Diese beiden Tyrosine sind als Zwischenprodukte bei der Synthese der beiden jodierten Thyronine aufzufassen. Das Tyrosin ist im Peptidverband des Thyreoglobulins verankert (STANBURY et al.). Durch Kondensation des Monojodtyrosins mit dem Dijodtyrosin unter Abspaltung eines Alaninrestes entsteht das 3, 5, 3'- Trijodthyronin (T 3) (ROCHE et al.). Weiter entsteht durch Reaktion zweier Moleküle Monojodtyrosin das 3, 3'- Dijodthyronin und zweier Moleküle Dijodtyrosin das Thyroxin (Tetrajodthyronin, T 4). Diese Erkenntnisse gehen auf nichtenzymatische Versuche unter unphysiologischen Bedingungen zurück. Das Spaltprodukt der enzymatischen Thyroxinsynthese ist noch nicht bekannt, doch sind schon Isolierungen reinen Thyreoglobulins in größeren Mengen erfolgt (SHULMAN und ARMENIA), so daß diese und andere ausstehende Fragen in absehbarer Zeit gelöst werden können. Es wird vermutet, daß die Kupplung zwischen zwei Jodtyrosinmolekülen, die in der Peptidkette eng zusammenliegen, stattfindet, und daß die Tyrosinmoleküle endständig in den Peptidketten des Thyreoglobulins plaziert sind. Die relative Position der Tyrosinmoleküle in der Peptidkette soll für die Bildung von Jodthyroninen von Wichtigkeit sein. Keine Analysen sind von der Folge der Aminosäuren im Thyreoglobulin erhältlich. Das Thyreoglobulin wird als Sekret in die Follikellichtung ausgeschieden und verdichtet sich dort am histologisch erkennbaren sogenannten Kolloid. Nach NADLER et al. erfolgt der Aufbau in mehreren Stufen. Im Ergastoplasma wird die Proteinhälfte synthetisiert, die zur Golgizone wandert, wo die Kohlenhydrathälfte angebaut wird. Das Glukoprotein wandert dann ins Follikel hinein,

wo es jodiniert und aus den Formationen Jodtyrosol und Jodthyronyl zum Thyreoglobulin wird. Es lassen sich mit dem Elektronenmikroskop intraepithelial und besonders apikal Granula erkennen, die als Sekret oder Prosekretgranula angesehen werden. Ob sie aber Sekretionsprodukte oder phagozierte Kolloidteile darstellen, ist noch nicht endgültig entschieden (WISSIG). WOLLMANN et al. fanden heraus, daß nach TSH-Gaben Kolloidtröpfchen intraepithelial erscheinen, wenn auch Kolloid in der Follikellichtung vorhanden ist. Auch die Aminosäuren Mono- und Dijodhistidin sowie das 3, 3', 3'-Trijodthyronin sind in der Schilddrüse enthalten (MICHEL, GROSS). Umgerechnet auf den Jodgehalt befinden sich 15 - 20 % Monojodtyrosin, 20 - 36 % Dijodtyrosin, 3 - 14 % Trijodthyronin und 26 - 41 % Thyroxin in der normalen menschlichen Schilddrüse. In den letzten Jahren ist gezeigt worden, daß auch freie Jodtyrosine und Jodpeptide in der Schilddrüse vorhanden sind (HAHNI et al.). Freies Jod wurde nicht in der Drüse gefunden, so daß dessen Existenz als ein intermediärer Schritt in der Schilddrüse nur indirekt gefolgert werden kann (MUNKNER). Ebenso sind die Halogene Fluorid und Chlorid nie in der Schilddrüse gefunden worden, während Bromid in die Schilddrüse aufgenommen werden kann, aber nicht in die AS eingebaut wird. Die Darreichung von Bromid ändert die J^{131} -Aufnahme durch die Schilddrüse (CLODE et al.)

Strukturformel der wichtigsten Jodaminosäuren und Thyronine der Schilddrüse



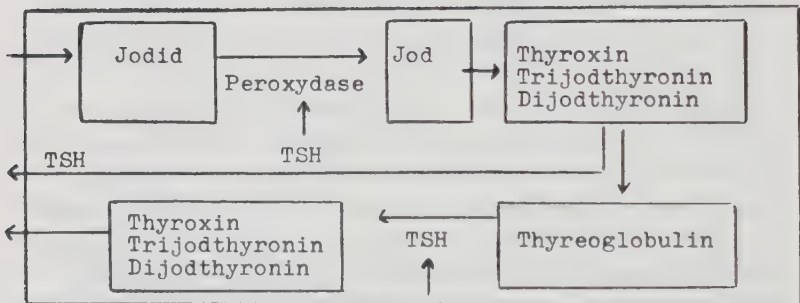


Das Thyroxin, Trijodthyronin und Dijodthyronin werden heute als Schilddrüsenhormone angesehen. Die natürlichen Schilddrüsenhormone sind optisch aktiv und drehen das polarisierte Licht nach links (HOEFLMAYR). Diese Substanzen mit Hormonwirkung werden zusammen mit anderen Jodproteinverbindungen im Thyreoglobulinmolekül gebunden und in dieser Form im Follikelkolloid gespeichert. Das Thyreoglobulin kann als ein Jodprotein bezeichnet werden, daß verschiedene jodierte Aminosäuren enthält (DESMARAIS und LAHAM). Das hochmolekulare Thyreoglobulin, das sich in der Follikellichtung zu histologisch erkennbarem Kolloid verdichtet und selbst keine Hormonwirkung hat, wird beim Inkretionsvorgang abgebaut. Der Abbau geschieht durch Fermente, die das Thyreoglobulin verflüssigen. Vornehmlich

Hyaloronidase und Proteasen bewirken ein Hydrolysat, in dem Mono-, Dijodtyrosin und Trijodthyronin, sowie Thyroxin freigesetzt werden. Die Konzentration von freiem T_4 in der Schilddrüse ist ungefähr hundert mal größer als die Konzentration von freiem T_4 im Plasma. Die bei der Hydrolyse freigesetzten, jodierten Tyrosinderivate Mono- und Dijodtyrosin werden fermentativ durch die Dehalogenase dejodiert. Das entstehende Jod kann sofort wieder oxydiert und zur Jodierung von neuem Thyreoglobulin verwendet werden (ROCHE und MICHEL, MICHEL). Bis heute wurde kein Enzym in der Schilddrüse gefunden, welches ein Jodatom von T_4 spalten kann und so T_4 in T_3 verwandelt (MUNKNER). Ob die Aminosäuren ins Blut gelangen, ist ungewiß. Bei den von EMRICH, STAHLBLOCK und PETERSON, BÉRAUD und PITT-RIVERS im Plasma gefundenen Jodtyrosinen ist noch nicht geklärt, ob sie thyreoidalen Ursprungs sind oder beim peripheren Abbau der Schilddrüsenhormone bzw. durch Jodverwertung entstehen. Eine mangelhafte Dejodination von Mono- und Dijodtyrosin wird nach MUNKNER durch die Anhäufung von diesen Zusammensetzungen in der Schilddrüse offenbar und gleichzeitig werden Jodtyrosine im Plasma und im Urin gefunden, da die Schilddrüse die Zusammensetzungen nicht mehr zurückhalten kann. Die Jodtyrosine werden entweder unverwandelt oder in konjugierter Form, noch dazu, wenn die periphere Jodtyrosin-Dejodinaseaktivität vermindert ist, ausgeschieden. Auch bei normalen Patienten wird nur ein geringer Prozentsatz von intravenösem Jodtyrosin im Urin entdeckt. Die Dejodinaseaktivität kann durch direkte Messung in einem Biopsiemuster von der Schilddrüse nachgewiesen werden. Unter normalen Bedingungen werden nur jodierte Thyronine von der Schilddrüse in den Blutstrom freigesetzt. Bei gewissen angeborenen und erworbenen Schilddrüsenkrank-

heiten wurde gefunden, daß die Schilddrüse abnormes Jodprotein bildet und ins Serum abgibt. Es ist charakteristisch, daß diese Jodzusammensetzung nicht butanolextrahierbar ist. Die Niere ist durch eine Dejodase in der Lage, Thyroxin in Trijodthyronin umzuwandeln. Bei anderen Geweben ist dies umstritten. Aus den Geweben wird der Jodanteil des verbrauchten Hormons in Form von anorganischem Jod wieder ausgestoßen und gelangt zum zweiten Male in den Zyklus des Jodumschlages.

Der Jod- und Thyroxinstoffwechsel in der Schilddrüse



In Anlehnung an STANBURY aus:

LABHARDT, A: Klinik der inneren Sekretion,
1957 , Springer - Verlag.

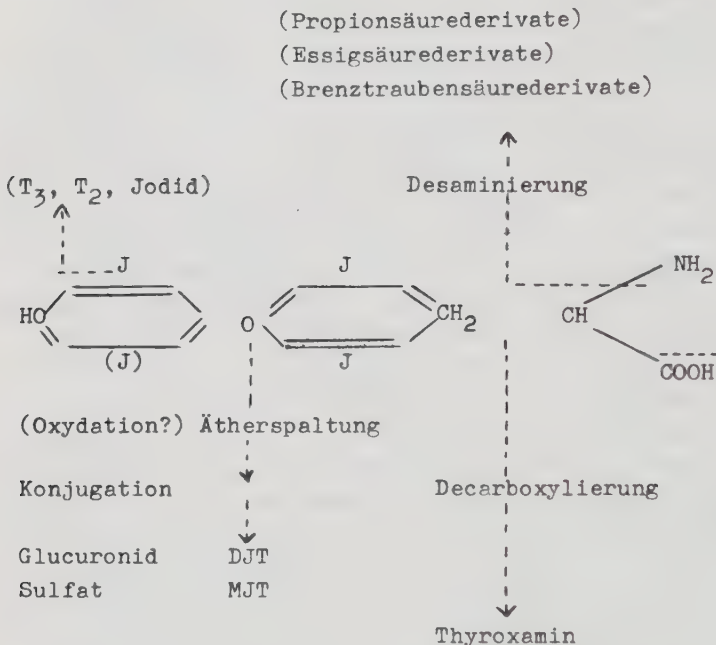
Der Umsatz und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone
und ihre biologische Wirkung (Gewebephase) (KLEIN).

Nach Abschluß des Hormonaufbaues verlassen die Hormone trotz reichlicher Entwicklung des Blutkapillarsystems bevorzugt auf dem Lymphweg die Schilddrüse (EICKHOFF) und werden im Blut reversibel an die α -Globuline als sogenannte Inter- α -Fraktion (=TBG= Thyroxin-bindendes-Globulin) und im geringeren Maße an die Albumine gebunden und in dieser Form in die Peripherie des Körpers transportiert (PITT-RIVERS und SACKS). Das TBG liegt bei gewöhnlicher Papierelektrophorese mit Veronalpuffer zwischen α_1 und α_2 Globulinen (TATA, INGBAR). Der genaue Mechanismus der Freisetzung von T_3 und T_4 ins Blut ist unbekannt. Die Menge dieses Hormonjodids, die täglich durch die Schilddrüse ausgeschieden wird, beträgt 70 - 120 γ . Das Verhältnis beider Hormone, die ausgeschieden werden, ist nicht gleich dem Verhältnis der Hormone im Plasma, da T_3 viel schneller umgesetzt wird als T_4 . Wahrscheinlich ist der T_3 -Gehalt des Plasmas 10 - 15 % des proteingebundenen Jods (BLOCK et al.). Nach HONETZ und KOTZAUREK beträgt das Verhältnis von T_4 : T_3 im Plasma 9 : 1 nach 24, 48 und 72 Stunden. Die α -Globuline sollen im Durchschnitt ungefähr 19,8 % binden können (TANAKA und STARR). Werden zu viel Schilddrüsenhormone ausgeschüttet, so verteilen sich das Thyroxin auf das gesamte Eiweißspektrum und besonders die Albumine, das Trijodthyronin auf die β - und γ -Globuline (LYBECK). Diese Proteinbindung der Schilddrüsenhormone unterscheidet sich von der an das Thyreoglobulin. Während die Bindung an das Thyreoglobulin nur durch hydrolytische Verfahren gespalten wird, ist die Proteinbindung im Serum lockerer, da die Hormone durch organische Lösungsmittel, z.B. durch n -Butanol bei pH_3 - pH_4 abgespalten werden können. Ebenfalls finden

sich die Schilddrüsenhormone in freier und dissoziierter Form im Blut. Nach OSORIO et al. sollen das sogenannte Thyroxin-bindende-Globulin (TBG) und das sogenannte Thyroxin-bindende-Praealbumin (TBPA) T_3 und T_4 zu binden vermögen. Beide Fraktionen besitzen eine unterschiedliche Bindungsaffinität und Bindungskapazität für die beiden Schilddrüsenhormone. TBG bindet vor allem Thyroxin, während TBPA keine Bindungsaffinität für Trijodthyronin besitzt. Neben den genannten Praealbuminen, Albuminen und Globulinen sind die Hormone möglicherweise auch an Lipoproteide gebunden (CLAUSEN et al.). Ebenfalls finden wir die Schilddrüsenhormone in freier und dissoziierter Form im Blut. Nach HORSTER und KLEIN liegt nur ein kleiner Hormonanteil frei vor. Nur der ungebundene Anteil dringt in die Gewebe ein und entfaltet dort seine biologische Aktivität. In der Peripherie beginnt nun der Umsatz und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone. Sehr wenig ist über die Mechanismen bekannt, die den Übergang der Jodhormone vom Plasma zu den peripheren Geweben vermitteln. Die Geschwindigkeit, mit der die Jodhormone von den Zellen aufgenommen werden, hängt von dem Verhältnis der bindenden Kapazitäten für die Hormone im Plasma zu der intracellulär bindenden Kapazität ab. Sie kann aus der Halbwertszeit der Abwanderung einer i.v. injizierten Dosis von T_4^{131} und T_3^{131} aus dem Blut berechnet werden (GREGGERMANN et al.). Einmal gelangen die Hormone unverändert durch die Darm-schleimhaut und ebenfalls unverändert oder in Glucoronat- und Schwefelbindung über die Leber und die Galle in den Darm und werden hier teils ausgeschieden, teils hydrolytisch gespalten und rückresorbiert (GROSS et al.). Es geht also ein geringer Teil dieser Hormone, ohne eine Wirkung ausgeübt zu haben, verloren. Nach ROCHE et al. bedeutet die Konjugation eine Überführung in eine Speicherform, die durch Hydrolyse reversibel ist, da T_3 in Form seines

Sulfates nicht so leicht die Zellmembran passieren kann. Neben T_4 und T_3 können auch Dijodthyronin und Thyroxamin konjugiert werden. Der größte im Körper verbleibende Rest der Schilddrüsenhormone wird durch den Intermediärstoffwechsel auf verschiedenen Wegen in der Zelle in eine wirksame Form übergeführt, ehe sie ihre Wirkung auf den Stoffwechsel entfalten können. Durch die verschiedenen spezifischen Fermenteigenarten werden sie in den einzelnen Organen ungleichartig abgebaut. Sie können je nach Gewebsart dejodiert, desaminiert und decarboxyliert werden. Das Hirngewebe z.B. kann die Schilddrüsenderivate desaminieren, das Muskelgewebe nicht. Beide können sie aber dejodieren (TATA et al.). Die Dejodinase ist in verschiedenen Geweben demonstriert worden (Schilddrüse, Leber, Niere, Leukozyten). Bei normaler Schilddrüsenfunktion werden 2 - 4 % einer bestimmten T_4 -Menge täglich dejodiert. Nach GEORGI und HARTMANN besitzt vor allem die Leber die Fähigkeit zur Dejodierung. Bei Hyperthyreoten sind die Dejodierungsvorgänge beschleunigt, bei Hypothyreoten verlangsamt. Nach WYNN et al. spielen sich die Dejodierungsvorgänge in den Mikrosomen ab. Die Zelle enthält einen Eiweißträger, der die Hormone zunächst gegen eine weitere Verwendung schützt. Mit ihm konkuriert eine Dejodinase um das Hormonmolekül, die in die Mitochondrien lokalisiert wird (LISSITZKY et al.). Meist werden die Jodatome am β -Ring und dann am α -Ring abgespalten, die teilweise eine passagere Bindung an noch nicht bekannte Eiweißindividuen eingehen (PLASKETT). Die oxydative Desaminierung führt über instabile Brenztraubensäureverbindungen. Da auch Propionsäure als Metabolit identifiziert wurde, kommt möglicherweise auch eine reduktive Desaminierung in Betracht. Möglich ist auch eine Decarboxylierung der Schilddrüsenhormone, bei der Thyroxamine und Trijodthyronine entstehen. Ob die Schilddrüsenhormone durch Oxydation abgebaut werden, ist noch nicht bewiesen. In vitro wird noch die Spaltung der Diphenylätherbindung beobachtet (STANBURY).

Abbauewege der Schilddrüsenhormone T_4 und T_3



Aus KLEIN E.: Umsatz und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone, in KLEIN E.:

Schilddrüsenhormone und Körperperipherie,

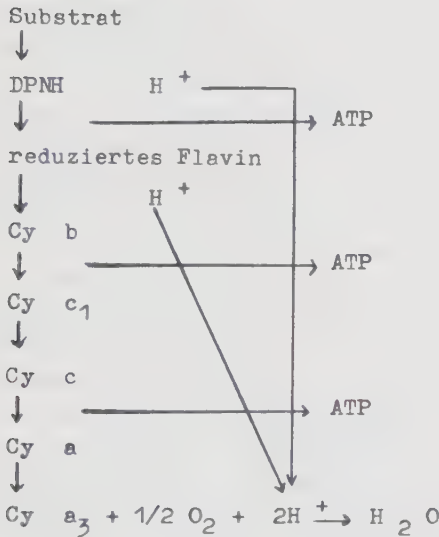
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964.

In verschiedenen Gewebsarten findet man Essigsäurederivate als Metaboliten von Thyroxin, z.B. im Nieren- und Lebergewebe die Tetrajodessigsäure und als Metabolit von Trijodthyronin die Trijodessigsäure (ALBRIGHT et al.). Diese Essigsäurederivate können durch den Harn ausgeschieden werden. Als weitere Hormonmetaboliten, die im

Blut oder Harn erscheinen, sind bisher T_3 (aus T_4),
Dijodthyronin, Dijodtyrosin und Jodid nachgewiesen.
Die Schilddrüsenhormone beeinflussen im Körper zahl-
reiche metabolische Prozesse. Es ist nicht möglich ge-
wesen, diese Wirkungen als das Resultat eines einzelnen
Schlüsselprozesses zu erklären, z.B. durch den Einfluß
auf ein spez. enzymatisches System, welches spezifisch
von T_4 und T_3 abhängt (HOCH). Es werden verschiedene
Enzyme beschleunigt oder gehemmt. Die Schilddrüsenhormone
greifen direkt in die Vorgänge der Zellatmung ein, die
sich nach Otto von WARBURG in den Mitochondrien abspielt.
Sie gehören zu den Stoffen, welche die Oxydation und die
Phosphorylierung entkoppeln. Nach MARTIUS hemmt das
Thyroxin die über das Vitamin K führende phosphorylieren-
de Oxydation des DPNH in den Mitochondrien. Man kann sich
nun vorstellen, daß der Organismus diese Verminderung der
energetischen Ausbeute durch Atmungssteigerung kompensiert.
Dies erklärt die Erhöhung des Grundumsatzes durch Thyroxin.
MARTIUS fand erwartungsgemäß eine gute quantitative Über-
einstimmung zwischen der Grundumsatzsteigerung und der
Erniedrigung des PO-Quotienten, eine im Verhältnis zum
verbrauchten Sauerstoff herabgesetzte Bildung von energie-
reichem Phosphat (HOCH). Unter der Einwirkung von Schild-
drüsenhormonen ist also die Ausbeute der Atmung an
energiereichem Phosphat verschlechtert. Die Folge der
entkoppelnden Wirkung ist eine Herabsetzung des ATP/
ADP-Verhältnisses. Mit der Herabsetzung des ATP/ADP-Ver-
hältnisses hängt der Verlust der sogenannten Atmungs-
kontrolle der Mitochondrien zusammen. Unter Atmungskon-
trolle versteht man die Fähigkeit der oxydativen Phos-
phorylierung, durch schnellen Umsatz den ADP-Spiegel so
weit zu senken, daß er den Gesamtumsatz der Atmungskette
und damit den Sauerstoffverbrauch limitiert. Diese Fähig-
keit geht in Anwesenheit von Schilddrüsenhormonen ver-

loren (HESS und BRAND). Die Atmungsfermente werden maximal oxydiert und der O_2 -Verbrauch ist maximal. Mit der fehlenden Atmungskontrolle hängt weiterhin der mangelnde Acceptor-Effekt zusammen, der besagt, daß ATP verbrauchende Reaktionen, wie die Hexokinase-reaktion unter hyperthyreotischen Bedingungen nicht in der Lage sind, den O_2 -Verbrauch zu beschleunigen, da die Atmungskette bereits maximal ausgelastet ist. (HOCH, HESS und BRAND). Die Schilddrüsenhormone haben einen weiteren Einfluß auf die Fließgewichte der Atmungskette. Während niedrige Konzentrationen der Schilddrüsenhormone im physiologischen Regulationsbereich sofort die ATP-Synthese und das Fließgewicht des Elektronentransportes in Richtung zum Sauerstoff verschieben (SOKOLOFF et al.), kommt es bei hoher Schilddrüsenkonzentration zu einer Umkehr der oxydativen Phosphorylierung. Unter oxydativer Phosphorylierung oder Atmungskettenphosphorylierung versteht man die mit dem Elektronentransport gekoppelte Phosphorylierung von ADP zu ATP. Bei genügend hohen Konzentrationen von ATP kommt es zu einer Umkehr des Elektronentransportes im Sinne einer Reduktion von DPN und TPN abhängigen Substraten bei Oxydation von Cytochrom (HESS und BRAND).

Zusammenfassende Darstellung der Atmungskette



Die Erniedrigung der ATP-Konzentration und der Entkoppelungseffekt regen die Glykolyse an. Weiterhin können unter gleichzeitiger Änderung des Volumens und der Konsistenz durch T₄ die Mitochondrien und das Zellprotoplasma schwellen (POCHE, LEHNINGER). Der chemische Angriffspunkt des Hormons innerhalb der Atmungskette ist noch nicht gelöst. HESS und BRAND nehmen an, daß der Angriffspunkt des Hormons an den Orten energiereicher Zwischenverbindungen der oxydativen Phosphorylierung zu suchen ist. Neben der beschriebenen Sofortwirkung der Schilddrüsenhormone tritt mit einer Latenz von 12 Stunden die Spätwirkung dieser Hormone mit einem Einfluß auf die Enzymaktivität der Zelle ein. Es kommt zu einer Aktivitätssteigerung der *L*-Glycero-Phosphat-Oxydase. Das Enzym hat die Aufgabe, Wasserstoff

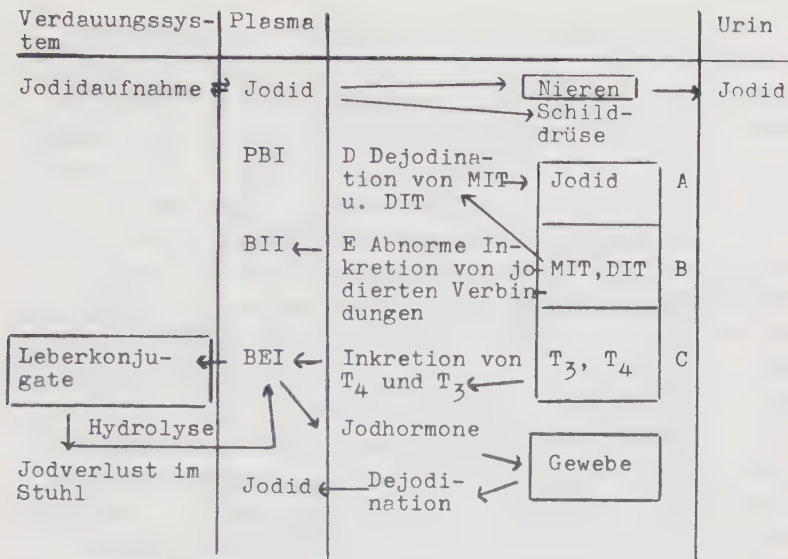
in den Mitochondrien ein- und auszuschleusen und oxydiert das α -Glycerophosphat zu Dioxacetonphosphat. Weiter kommt es zu einer Erhöhung der Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Reduktase in der Leber (GRIES et al.), das die Geschwindigkeit der Cholesterinsynthese limitiert. Nach TATA et al. lösen niedrige Konzentrationen von Schilddrüsenhormonen eine deutliche Stimulierung der Atmung ohne Änderung des PO-Quotienten und der Atmungskontrolle aus. Der erhöhte Energiebedarf soll durch eine erhöhte Proteinsynthese gewonnen werden (TATA), die besonders in Leber, Herz und Niere gefunden wird, in Organen, die als besonders Thyroxinempfindlich gelten und die Steigerung der Atmung erst als deren Folge auftreten. Gestützt wird diese Theorie dadurch, daß das Antibioticum Pyromycin, das die Proteinsynthese blockiert, den Thyroxineffekt auf den Grundumsatz ausschaltet (WEISS et al.). Da eine Erhöhung des Grundumsatzes um 200 Kcal einer Mehrbildung von ca. 250 - 300 g entspricht, sollte nach DECKER auch ein erhöhter turnover in Frage kommen. Der bei der Hyperthyreose erhöhte Gesamtstoffwechsel beruht auf vermehrtem Umsatz aller Stoffwechselfaktoren, also der Proteine, Kohlenhydrate, Lipide, Nucleinsäuren und ihrer zugehörigen Biokatalysatoren, der Vitamine und Fermente, besonders der mitochondrialen α -Glycerophosphatoxydase, der Cytochrome c, a und b (TATA) und β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA-Reduktase (GRIES et al.). Nach DECKER ist die Steigerung jedes Grundumsatzes auf eine Erhöhung der Kapazität der Atmungskette zurückzuführen, welche ihrerseits durch eine erhöhte Bildungsrate daran beteiligter Fermente bedingt ist. Auf den Gesamtstoffwechsel bezogen, kann sich die Hormonkonzentration sowohl aktivierend, als auch pathologisch überschießend auswirken (HOCH).

Der Hexosaminspiegel des Blutes sinkt bei Hyperthyreosen und steigt bei Hypothyreosen (KRONPECHER). Am Gewebe läßt sich eine Wirkung des Thyroxins auf den Mucopolysaccharidstoffwechsel feststellen. (METO et al.). Einfluß hat das Thyroxin auf die mitochondriale Glycerophosphatoxydase, die ein limitierender Faktor des Wasserstofftransportes vom extra- zum intramitochondralen Raum ist (BÜCHER et al.). Ebenfalls ist das Schilddrüsenhormon eines der Faktoren, die für das normale Wachstum und die normale Entwicklung unentbehrlich sind. In welcher Weise die Stimulierung des Wachstums mit der allgemeinen Stoffwechselwirkung des Hormons zusammenhängt, ist noch nicht geklärt. Das Schilddrüsenhormon schafft die Bedingungen für die Wirksamkeit des Wachstumshormons, das im Hypophysenvorderlappen produziert wird. Bei der Hypothyreose ist die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes und die Wasserausscheidung durch die Niere verzögert. Die Nierendurchblutung ist mangelhaft und die Inulin-clearance signifikant vermindert. Der Körper neigt zu Retention von Wasser, besonders unter der Haut. Das Schilddrüsenhormon wirkt entquellend auf die Gewebe, der Wassergehalt des Blutes nimmt zu, und die Ausscheidung durch Haut und Lunge steigt. Bei Schilddrüsenunterfunktion werden mit dem Wasser auch Mineralstoffe retiniert, die Ausscheidung von Natrium und vor allem von Calcium ist vermindert. Umgekehrt wird bei Hyperthyreose vermehrt Kochsalz und Calcium durch den Harn ausgeschieden. Ebenfalls hat die Schilddrüse Einfluß auf den Wärmehaushalt und die Körpertemperatur. Durch die vermehrte Sekretion von Schilddrüsenhormonen kommt es zu einer Steigerung der Gesamtverbrennungsvorgänge in toto, die zu vermehrter Wärmebildung führen. T₃ hat hinsichtlich des kalorizgen Effektes

die fünffache Wirksamkeit gegenüber T_4 . Gleichzeitig ist die Wärmeabgabe durch eine übernormal warme Haut und leichtes Schwitzen verstärkt, so daß Hyperthyreosen im allgemeinen nicht frieren. Umgekehrt ist beim Myxoedem die Haut trocken und kühl, und die Wärmeabgabe ist vermindert. Die Steigerung der Verbrennungsvorgänge führt zu einem Ansteigen des Stickstoffumsatzes, der sich, wenn ausreichend Kalorien in Form von Fett und Kohlenhydrate zugeführt werden, wieder zur Norm zurückführen läßt. Die Harnstoff- und Harnsäureausscheidung nehmen beim Ansteigen der Hormonkonzentration zu. Einen weiteren Einfluß haben die Schilddrüsenhormone auf den Arbeitsstoffwechsel des Muskels und damit den Kreatininhaushalt und die Phosphatausscheidung. Sie beeinflussen sämtliche Fettfraktionen, besonders den Cholesterinspiegel und haben Einfluß auf gewisse Fermentaktivitäten in den Schilddrüsenzellen nach deren Stimulierung. Daneben haben die Schilddrüsenhormone eine Wirkung auf die Herzfunktion. Das Myxoedemherz zeichnet sich durch eine allgemeine Dilatation, einer gewissen Durchtränkung des gesamten Herzmuskels mit „Myxoedem“ (BANSI 1964), Herzbeutelerguß und der Abflachung der Nachschwankung in der Standardableitung im Elektrokardiogramm aus. Weiterhin bestehen Wechselbeziehungen zwischen der Thyreoidea und den Keimdrüsen, Nebennieren, Psyche, Sinnesorganen, autonomen und peripheren Nervensystem, Blutkreislauf, Leber, Niere, Verdauungsorgane, Stützgewebe, Blut und humoralen Reaktionen.

Anschließend sei ein Schema über den Jodstoffwechsel im menschlichen Körper nach MUNKNER T. gegeben.

The influence of Para-Aminosalicilic acid on the J ¹³¹
Metabolisme, Acta Radiologica, Suppl. 234 Stockholm 1965.



PBI = protein bound iodine im Plasma

BEI = butanol extractable iodine im Plasma

BII = butanol insoluble iodine im Plasma

Die Beeinflussung der Schilddrüse durch die Hypophyse

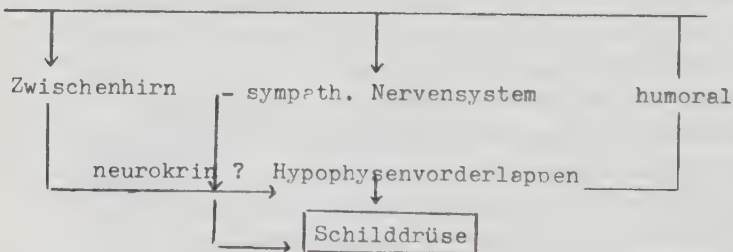
Die Funktion der Thyreoidea hängt von dem thyreotropen Hormon ab, daß in den basophilen β -Zellen des Vorderlappens der Hypophyse gebildet wird und viele Prozesse der Schilddrüse stimuliert. Das Thyreotropin fördert das Wachstum der Thyreoidea (PAULSEN), den Aufbau der Hormone in der Schilddrüse und ebenfalls deren Inkretion. Während der Stimulierung durch das TSH kommt es zu einer Verkürzung der Jodidphase und einem vorzeitigen Einsetzen einer verstärkten Sekretion (KEIDERLING et al.). Ebenfalls kann es als Früheffekt zu einer Freisetzung von anorganischem Jod kommen (ROSENBERG et al.).

Ein weiterer Faktor ist die Herabsetzung des vasomotorischen Tonus der Thyreoidea. Nach TSH-Injektion kommt es zu einem schnellen Ansteigen des Kalium- und Natriumgesamtgehaltes in der Thyreoidea (GEDDA). Mehrere Autoren (VANDERLAAN et al.) fanden bei Ausfall der Stimulierung durch das TSH, wie dies beim Sheehan-Syndrom der Fall ist, Spuren echter Hormone synthetisiert. Hieraus kann geschlossen werden, daß die Schilddrüse eine - wenn auch geringe - Autonomie der Hormonsynthese besitzt. Sie wird aber durch das TSH quantitativ beeinflußt. Nach STOLL et al. wirkt TSH auf die Aktivität der Zytomembranen in den Follikel-epithelien. Nach Ausschaltung der Hypophyse können diese Ultrastrukturen eine gewisse autonome Funktion beibehalten. Die Auffassung, daß die Ausschüttung von thyreotropen Hormonen durch die Hypophyse durch die Konzentration der Schilddrüsenhormone reguliert werden kann, wird nach neueren Beobachtungen angezweifelt. Man glaubte bisher, daß beim Sinken der Menge des zirkulierenden Schilddrüsenhormons mehr thyreotropes Hormon an das Blut abgegeben würde, und sein Anstieg ein vermindertes TSH verursachte. Läßt man durch Dinitrophenol den Hormonspiegel im Blut auf einen subnormalen Wert sinken, so tritt keine verstärkte Aktivität des TSH auf (GOLDBERG und CLAIKOFF). Das gleiche finden wir bei der Nephrose, bei der pathologisch Hormonjod durch die Niere ausgeschieden wird (CRUCHAND et al.). Auch die Erhöhung des Hormonjods in der Schwangerschaft ruft keine Verminderung der TSH-Abgabe hervor (RUSSEL). Man nimmt daher an, daß die Schilddrüsenhormone nicht direkt, sondern auf dem Umwege über das Zwischenhirn die Hypophyse beeinflussen. So ist bei Zerstörung des Hypothalamus der TSH-Gehalt der Hypophyse stark erniedrigt, und der Jodumsatz in der Schilddrüse sinkt (BOGDANOVE und DANIELO). Es wird angenommen, daß Zwischenhirn, Hypophyse und Schilddrüse einen Reglermechanismus darstellen. Nach

SCHARF müssen 2 Reglerkreise unterschieden werden : der eine reguliert die Thyroxinsekretion, der andere das Schilddrüsenhormonwachstum. Auch können T_3 und T_4 in der Neurohypophyse gespeichert werden. GRINBERG et al. konnten nach Injektion von J^{131} markiertem Thyroxin beobachten, daß 4 Stunden nach Injektion 27 % der Radioaktivität in Form von Trijodthyronin zu finden sind. Nach Trijodthyroninbehandlung enthält die normale Hypophyse 5 - 10 % der Radioaktivität. Der Hypothalamus und besonders das Gebiet um den nucleus paraventricularis sind ein integraler Teil des Steuersystems in der Schilddrüse, welche die Homöostase durch einen konstanten Thyroxinspiegel im Blut aufrecht erhält. Der Hypothalamus ist wahrscheinlich der Rezeptor für das Schilddrüsenhormon in dem Reglerkreis Zwischenhirn, Hypophyse, Schilddrüse, in der der Schilddrüsenhormonspiegel des Blutes die Reglergröße, die Schilddrüse das Reglierglied darstellt (STURM). Es ist noch unbekannt, ob Hypothalamus, Adenohypophyse und Schilddrüse ein autonomes System bilden. Der im Zwischenhirn gebildete thyreotropin releasing factor (TRF) bedingt die Abgabe des thyreotropen Hormons aus dem HVL. Das TSH wird im Schilddrüsengewebe gebunden und inaktiviert (RAWSON). Nach BAKKE et al. ist die Verschwinderate von zugeführtem TSH unabhängig vom Vorhandensein einer Schilddrüse und folgt weitgehend der Intensität des Stoffwechsels. Weiterhin weisen die Autoren auf eine Speicherung des TSH im Nierengewebe hin, die eventuell eine weitere homöostatische Regulation für die Thyreoideafunction darstellt. Die Thyreoidea untersteht Einflüssen des sympathischen Nervensystems, da sie vom cervicalen Sympathicus gut mit Nerven versorgt wird. Auch der Jodspiegel des Blutes hat Einfluß

auf die Hormonsynthese der Thyreoides. Ein erhöhter Jodidspiegel im Blut blockiert die Aufnahme des Jodids in die Thyreoidea und damit den Aufbau des Hormons. Der HVL spielt hierbei keine Rolle, da das TSH bei diesem Vorgang in der Schilddrüse reversibel inaktiviert wird. Nach FALMI regelt eine bestimmte von der Jodzufuhr unabhängige Ansammlung von organischen Jodverbindungen als ein wesentlicher zweiter Faktor neben dem TSH, das bei erhöhtem Jodidangebot im Vordergrund steht, die Jodaufnahme des Organs, während bei mangelhafter Jodversorgung die Hormonsynthese durch das TSH gefördert wird. Weitere mehr peripher gelegene Mechanismen, die neben der wichtigen zentralen Regulation der Schilddrüse über das hypothalamus-hypophysäre System ein weiteres Steuerungssystem darstellen, sind die Verwertung der Jodide zur Hormonsynthese und der Transport der Schilddrüsenhormone durch die spezifischen Eiweißträger (VANOTTI 1965).

Änderung der inneren und äußeren Lebensbedingungen



Es ist bei dem komplizierten Prozess der Jodination, Jodisation und Hydrolyse verständlich, daß in allen diesen Teilphasen Störungen auftreten können. Diese Störungsmöglichkeiten innerhalb der Schilddrüse zeigt folgende Zusammenstellung nach KÖNIG et al. und MUNKNER T.

Defekte der Hormonproduktion

- 1.) Störungen der Jodaufnahme
- 2.) Störungen der Oxydation und der Organifikation von Jod
- 3.) Defekt der Kopplung von Jodtyrosinen
- 4.) Fehlerhaftes Dejodieren der Jodtyrosine
- 5.) Abgabe hormonal inaktiver Jodeiweißverbindungen im Blut.

Außerhalb der Schilddrüse können durch Hormonfehlverwertung der Peripherie, durch Störungen der hypophysären Regulation und durch Versagen gewisser Transportfunktionen im Blut (BENNHOLD) Störungen auftreten. Diese Störungen sind sowohl angeboren, als auch können sie experimentell hervorgerufen werden.

Funktionsprüfungen der euthyreoten Schilddrüse

I. Die Messung des Grundumsatzes

Es gibt verschiedene Methoden, mit denen man die Funktion der Schilddrüse zu deuten versucht. Eine alte bekannte Methode ist die Grundumsatzbestimmung. Sie besteht darin, den Energieumsatz zu bestimmen, der zur Aufrechterhaltung des Lebens und der Leistungsbereitschaft des Gesamtorganismus notwendig ist. Er ist höher als der Energieumsatz der Zellsumme, da außer diesem noch eine ganze Reihe von Tätigkeiten von Herz, Kreislauf, Atmungsmuskulatur, CNS, Niere, innersekretorische Drüsen etc. notwendig sind, um Leben und Leistungsbereitschaft der Zellsumme aufrechtzuerhalten. Jede zusätzliche Leistung führt zu einer Erhöhung des Energieumsatzes, wie Muskelarbeit, Verdauungsarbeit und Temperaturregulation. Die Bestimmung muß also erfolgen :

- 1.) bei vollkommener Muskelruhe. Sie wird am besten schon mehrere Stunden vor der Messung eingehalten bei Bettruhe,
- 2.) bei Nüchternheit, die nach einer eiweißhaltigen Mahlzeit etwa zwölf Stunden einzuhalten ist, nach einer im wesentlichen Kohlenhydrate enthaltenden Mahlzeit kürzere Zeit,
- 3.) bei einer bestimmten Raumtemperatur, die beim bedeckten Menschen etwa 20 Grad, beim nackten Menschen etwa 30 Grad betragen soll. (RDTN)

Sehr schwer zu erreichen ist die Forderung eines Vermeidens zusätzlicher Muskelarbeit. Der wache Organismus hat eine gewisse Grundspannung der Muskulatur,

die bei psychischer Anspannung oder Erregung erheblich verstärkt wird, ohne äußerlich sichtbar zu werden. Das ist oft bei psychisch labilen Menschen der Fall. Daher ist bei ihnen der Energieumsatz erhöht. Um Fehler bei der Untersuchung der Patienten zu vermeiden oder auf ein Minimum zu beschränken, werden die Versuche oft im Schlaf oder in Narkose durchgeführt. Beim wachen Patienten sollte man zumindest vorher Sedative geben. Da die Energie im Organismus vollständig nur durch oxydative Prozesse gewonnen werden kann, kann der Energieumsatz durch die Messung der O_2 -Aufnahme bestimmt werden. Hierfür gibt es die verschiedenen offenen und geschlossenen Systeme. Der durchschnittliche Wert des Grundumsatzes beim gesunden Menschen beträgt 1.200 - 1.700 Cal/24 Stunden. Er ist abhängig von der Oberfläche, die sich nach der Dubois'schen Formel aus Größe und Gewicht berechnen läßt. Ebenso ist er abhängig von dem Alter und dem Geschlecht des Menschen. Bei Überfunktion der Schilddrüse ist der Grundumsatz um mehr als 50 % des normalen Wertes gesteigert. In rund 80 % der Fälle werden Erhöhungen des Umsatzes um 10 - 30 % gefunden. Hier handelt es sich nicht um eine echte Steigerung des Grundumsatzes, sondern um Erhöhung des Muskeltonus. Sie werden als Pseudohyperthyreosen bezeichnet (REIN). Entsprechend erniedrigte Werte werden bei Hypothyreosen gefunden. Bei einem anderen Versuch, die zentralnervösen Einflüsse zu eliminieren, wird der energetische Anteil des zentralnervös ausgelösten Muskeltonus durch Registrierung von Muskelaktionspotentialen ermittelt und der so errechnete Leistungsumsatz von dem gemessenen Energieumsatz abgezogen. Mit dieser Methode konnten FITTING und v. EIFF die diagnostische Treffsicherheit des Grundumsatzes in der Beurteilung der Euthyreosen, Hyperthyreosen und Hypothyreosen von 60 - 70 % auf 94 % steigern.

III. Die Bestimmung der Serumjodfraktion

1. Die Bestimmung mit Radiojod
2. Die chemische Analyse

1.) Eine weitere Methode ist die Bestimmung der Serumjodfraktion, die als Maßstab der Schilddrüsenfunktion genommen wird. Sie wird als Ergänzung zur Bestimmung der Jodspeicherung benötigt, da die Speicherteste nicht immer befriedigende Ergebnisse bringen. Die Umwandlung von anorganischem Jod in organisch gebundenes vollzieht sich bei euthyreoten Personen im allgemeinen innerhalb 48 Stunden nach Applikation. Wie die Geschwindigkeit der Aufnahme des organischen Jods durch die Schilddrüse, so kann ebenso das Tempo und der Umfang seiner Umwandlung in organisches Jod zur Funktionsprüfung herangezogen werden. Die dynamischen Vorgänge können mit Hilfe des Radiojods erfaßt werden, während über den Umfang der Hormonsekretion die chemische Analyse des Hormonjods im Blut benötigt wird. Das Arbeiten mit Radiojod hat den Vorteil gegenüber der chemischen Analyse, daß die Aufarbeitung und die analytische Bestimmung der kleinen Jodmengen entfällt. Nach Trennung der einzelnen Jodfraktionen werden von einem Trockenpräparat die Impulse der organisch gebundenen Jodfraktion und die Mittelaktivität des Gesamtserumjods gemessen. Im allgemeinen wird 48 Stunden nach der Radiojodzufuhr die eiweißfällbare Serumjodfraktion in Prozent der applizierten Radiojoddosis pro Liter Plasma bestimmt. GOODWIN et al. fanden bei Thyreotoxikosen nach 48 Stunden einen PBI¹³¹-Wert von mehr als 0,4 % der Tracerdosis, während Normalfälle unter 0,1 % lagen. Eine Mehrzahl von Autoren hält Werte von unter 0,25 % für normal. Weiterhin kann man den Gesamtradiojodgehalt im Serum

48 Stunden nach Applikation messen. Auch hiermit kann man einen Einblick in die Thyroxinphase des Radiojods gewinnen. Von 50 Thyreotoxikosen betrug nach HORST der Durchschnittswert 1,8 % der zugeführten Dosis in 1 Liter Serum. Auch hier sind Werte bis zu 0,25 % der Tracerdosis als normal anzusehen. KLEIN fand bei Personen, die über fünfzig Jahre alt waren, höhere Umsatzwerte als bei jüngeren Personen. Bei acht Personen, die älter als achtundsechzig Jahre waren, wurden sogar Werte bis zu 0,45 % gefunden. Sie wiesen keinerlei Störungen der Schilddrüsenfunktion auf. Nach CLARK et al. wird das Verhältnis der 24 Stunden nach Applikation der J^{131} -Tracerdosis in proteingebundener Form vorliegende Anteil zur Gesamtserumradioaktivität als conversion rate bezeichnet (Umwandlungsrate oder Konversionsrate). Die Umwandlungsrate der Hypothyreosen ist geringer (bis 15 %) als die der Euthyreosen (bis 45 %) u. die der Hyperthyreosen (bis 100 %) (CLARK et al.). Für differentialdiagnostische Zwecke ist ein solches Bezugssystem aber sehr unsicher, da z.B. Hypothyreosen oft normale oder sogar erhöhte Werte an proteingebundenem J^{131} haben. Auch kleine oder durch Operation verkleinerte Schilddrüsen haben oft eine erhöhte Konversionsrate.

2.) Während der Umsatz mit Radiojod die dynamischen Vorgänge erfaßt, ist eine quantitative Bestimmung der Hormonsekretion nur mit der chemischen Analyse des Hormonjods im Blut möglich. Es werden die verschiedenen Blutjodfraktionen ausgefällt und dann die eigentliche Jodbestimmung durchgeführt. Das Hormonjod im weiteren Sinne fällt bei Zugabe von Trichloressigsäure mit den Bluteiweißkörpern als Sediment aus. Daher wird es im internationalen Sprachgebrauch auch als protein bound iodine - PBI bezeichnet. Es enthält die bekannten Thyronine, das an Eiweiß gebundene Dijodtyrosin und Hormonmetaboliten. Als Hormonjod im engeren Sinne werden

die jodhaltigen Thyronine bezeichnet. Nach Extraktion des PBI mit n-Butanol wird dieses PBI durch das Alkalireagenz nach Blau eluiert. Es wird daher BEI = butanol extractable iodine genannt. Der alkalische Butanolextrakt wird eingedampft und der Bodensatz dann verarbeitet.

Die normale Zusammensetzung des Blutjodes

nach E. KLEIN, in: Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen,
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1960 .

Gesamtblutjod : 4,0 - 10,0 γ %				
Jodid in den Erythrozyten : 0-0,5 γ %	Plasmatotaljod : 4,0 - 10,0 γ %			
	Anorgan. Jod : 0,5-2,0 γ % (altersabhängig)	Freies organ. Jod (Dijodtyrosin?) 0-0,5 γ %	Eiweißgebundenes Plasmajod (sog. PBI) = Hormonjod : 4,0 - 8,0 γ %	
			Thyroxin-jod und Trijodthyronin-jod (sog. BEI): 3,0-6,0 γ %	Nicht-Thyroxin-jod (Eiweißgebundenes Dijodtyrosin u. unbekannte org. Jodverbindungen-Hormonmetaboliten?) 0,5-3,0 γ %

Die Liquoreiweißjodkonzentration liegt bei Euthyreoten um 1,6 % (VOLKMER et al.).

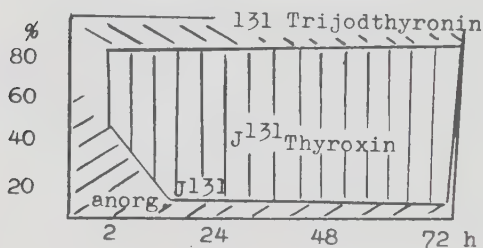
IV. Die Papierchromatographie

Die Papierchromatographie ist eine Methode, mit der man die drei Schilddrüsenhormone voneinander abgrenzen kann. Sie werden mit Butanol extrahiert und dann auf eine feste Phase (z.B. Filtrierpapier) aufgetragen. Als Testsubstanz für einen chemischen Nachweis wird eine Menge von inaktiven Hormonen aufgetragen. Als bewegliche flüssige Phase dient ein wässriges organisches Lösungsmittel, das z.B. aus n-Butanol, Dioxan und 2n-Amoniumhydroxyd bestehen kann (ALBRIGHT et al.). Der Streifen wird mit dem Ende in einen Trog gehängt, welcher das Lösungsmittel enthält, entweder so, daß das Letztere den Streifen entlang nach unten fließt oder so, daß es durch die Kapillarität im Streifen aufsteigt. Der Vorgang spielt sich in einem geschlossenen Raum ab, der mit den Dämpfen des Lösungsmittels gesättigt ist. Da die Mengen der Schilddrüsenhormone im Blut für den chromatographischen Nachweis zu gering sind, werden diese vorher mit Jod ¹³¹ markiert, so daß sie sich autoradiographisch oder mit dem Scintillationszähler nachweisen lassen. Wenn bei der Auswertung der Chromatogramme ein umschriebener radioaktiver Bezirk einem Farbfleck der inaktiven Hormone genau entspricht, kann man auf die Identität der beiden Verbindungen schließen. Die drei Hormone sind durch die verschiedenen RF-Werte charakterisiert. Die RF-Werte betragen 0,5 - 0,6 für das Thyroxin und 0,7 - 0,8 für das Trijodthyronin (ALBRIGHT et al., KLEIN). Nach EMRICH ist die radiopapierchromatographische Hormonanalyse für die Abgrenzung von Eu-, Hypo- und Hyperthyreosen 2 - 72 Stunden nach J¹³¹-Applikation geeignet. Die charakteristischen Unterschiede in der Zusammensetzung der Plasmagesamtaktivität bei Hyperthyreosen, Hypothyreosen und Euthyreosen zeigt folgende Darstellung nach EMRICH aus :

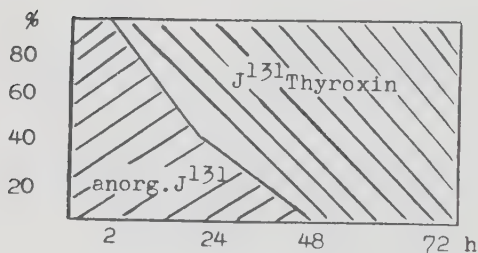
Ergebnisse der Analyse J^{131} -markierter Verbindungen
in der Blutbahn,

in : G. HOFFMANN : Radioisotope in der Endokrinologie
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

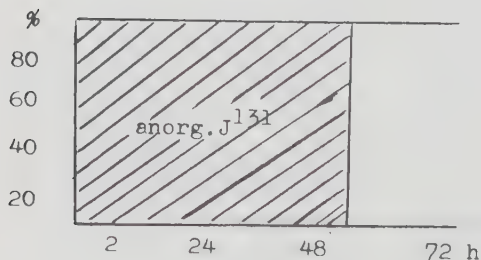
Zusammensetzung der J^{131} -Plasma-Gesamtaktivität



Hyperthyreosen
21 Pat.



Euthyreosen
24 Pat.



Hypothyreosen
10 Pat.

V. Die Papierelektrophorese

Die Papierelektrophorese zeigt uns, daß die Hormone im Blut mit den α -Globulinen und Albuminen wandern. Durch Bestimmung der Radioaktivität im Eiweißpherogramm kann man feststellen, an welche Proteine die Hormone im Blut gebunden sind. Um diese Versuche durchzuführen, ist eine genügend hohe Radiojoddosis notwendig, um die Radioaktivität in den kleinen Mengen Serumeiweiß, die zur Elektrophorese benutzt werden, messen zu können. Bei einer normalen Schilddrüsenaktivität benötigt man mindestens eine Testdosis von 1 mC. Sie ist nur Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion zumutbar, wenn eine extrathyreoidale Indikation zu einer Radiojodtherapie besteht. Sie kann bei euthyreotischen Personen auf Grund bestimmter Indikationen erfolgen (z.B. gewissen Formen von Angina pectoris) (BLUM-GART et al.). Bei Hyperthyreosen wird sie im Rahmen der Radiojodtherapie ausgeführt, während bei Hypothyreosen diese Form der Untersuchung nicht gemacht wird.

VI. Der Radiojodtest

Eine besondere Stellung unter den Funktionsprüfungen der Thyreoides nehmen die Versuche mit den Isotopen des Jods ein, da dieses Element durch seine engen Beziehungen zu den Schilddrüsenhormonen der Indikator für die Funktion der Schilddrüse ist. Durch die Signierung eines Anteils des Jods mittels eines radioaktiven Isotopen wurde die Möglichkeit geschaffen, durch Messung der Radioaktivität seinen hierdurch aufgezeichneten Weg zu verfolgen. In den ersten Untersuchungen erhielt der Patient ein bis zwei Tage vor der Schilddrüsenresektion 10 - 50 μ C radioaktives J^{131} . Darauf wurde das bei der Operation gewonnene

stahlende Material der Schilddrüse gemessen. 1939 gingen HAMILTON und SOLEY zur direkten Messung der Jodspeicherung in der Schilddrüse über, indem sie ein Geiger-Müller-Zählrohr über der Schilddrüse anbrachten und die Strahlung nach Zufuhr von radioaktivem Jod bestimmten. Von den bekannten Jodisotopen ist heute besonders das radioaktive J^{131} mit der physikalischen Halbwertszeit von 8 Tagen zur diagnostischen Verwendung gelangt. Es ist ein energiereicher β und γ -Strahler. Zur Funktionsanalyse der Schilddrüse und des Jodstoffwechsels wird die γ -Emission registriert, da die β -Strahlung das Gewebe nur bis zu einer Tiefe von 2,3 mm durchdringt. Die γ -Quanten dagegen dringen nach außen und können bei geeigneter Dosierung an jeder Stelle des Körpers durch Zählrohre gemessen werden. Man mißt ganz allgemein in bestimmten Zeitabständen die J^{131} -Anreicherung in der Schilddrüse nach Einverleibung und gibt sie in Prozent der verabfolgten Gesamtdosis wieder. In der Praxis bedient man sich in der Regel mindestens der nach 2, 24 und 48 Stunden gemessenen Impulszahlen, da der zeitliche Ablauf der Kurven von größtem klinischen Interesse ist. So können z.B. jodhungrige Schilddrüsen mit beschleunigtem Thyroxinumschlag steil ansteigende Kurven aufweisen und ihr Maximum schon nach 6 - 12 Stunden erreichen. Das gleiche schnelle Ansteigen beobachtet man bei euthyreoten Strumen, aber im Gegensatz zu den thyreotoxischen Schilddrüsen wird das Jod dann in der Thyreoidea festgehalten. Die Einführung des radioaktiven Jods in die Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen hat die diagnostischen Möglichkeiten bei Funktionsstörungen dieses innersekretorischen Organs entschieden verbessert. Dieser Fortschritt ist durch die physikalischen und physiologisch-chemischen Eigenschaften des für den Funktionstest verwendeten radioaktiven Jods begründet. Im wesentlichen

sind dies nach ALTENBRUNN :

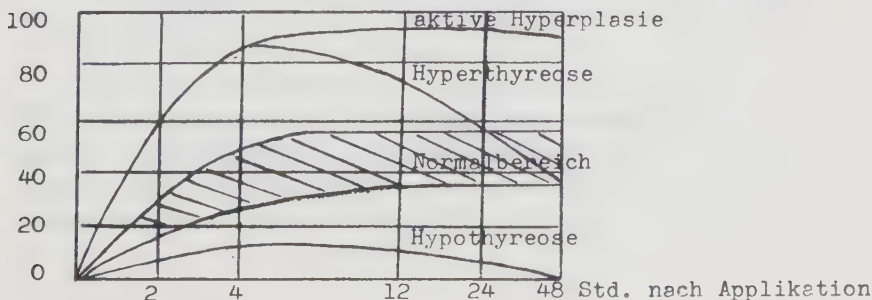
- 1.) Radioaktive und stabile Atome des gleichen Elementes werden im Stoffwechsel völlig gleich behandelt. So wird radioaktives Jod¹³¹ und des natürlich vorkommende stabile Jod¹²⁷ in gleicher Weise in der Schilddrüse angereichert und in das Hormon eingebaut.
- 2.) Die Radiojodteste werden unter absolut physiologischen Bedingungen durchgeführt, da die für den Test erforderlichen 10 - 50 μ C Radiojod die Serumkonzentration von etwa 0,1 mg/l nur um maximal 0,0001 ‰ erhöhen.

Wesentlich für die Beurteilung von isotopischen Verfahren ist, daß sie dynamische Vorgänge und nicht Mengenverhältnisse, z.B. der Jodaufnahme oder Hormoninkretion repräsentieren. Diese werden durch mikrochemische Jodanalysen erfaßt. Der Radiojodtest erlaubt Einblicke in den Aufbau, die Inkretion und den Umsatz von Hormonen, die z.Z. für keine andere endokrine Drüse gegeben sind.

Die Radiojodaufnahme der Schilddrüse in: Zentralblatt für Chirurgie, 90. Jahrgang (1965), Heft 26 a, Sonderheft,
nach H. J. ALTENBRUNN :

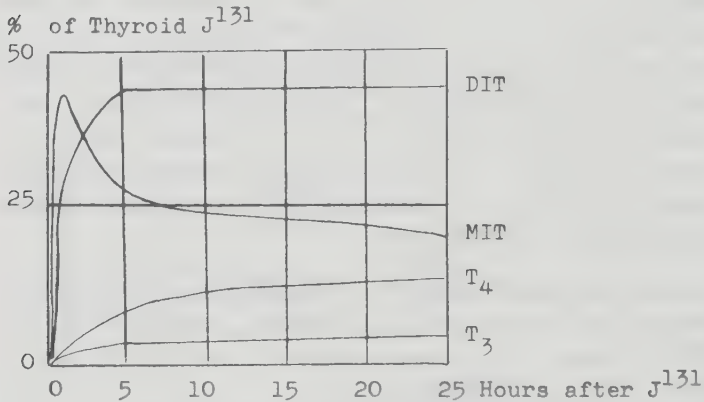
Wert und Grenzen der Schilddrüsendiagnostik mit Radiojod .

% der applizierten Jodaktivität



Die Abbildung zeigt die prozentuelle Jodaufnahme der Schilddrüse in Abhängigkeit von der Zeit bei Euthyreosen, Hypothyreosen und Hyperthyreosen.

Den zeitlichen Ablauf der Verteilung einer Tracerdosis Radiojod in den verschiedenen jodierten Verbindungen zeigt folgendes Schema von LT. R. PITT-RIVER (unveröffentlicht) aus HÖFER, R. und PFEIFER, G.: Zur Dynamik der Jodierungsvorgänge in der Schilddrüse in : KLEIN, E. Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964.



Rattenversuche zeigen, daß injiziertes radioaktives Jod das histologische Bild vorübergehend ändert, z.B. kommt es zur Verkleinerung der Schilddrüsenacini (PALKOWITS et al.). Bis heute ist eine nicht mehr zu übersehende Zahl von Arbeiten auf dem Gebiete der Radiojodaufnahme veröffentlicht worden. Bei guter Meßtechnik schwankt die Genauigkeit der Meßergebnisse um $\pm 5\%$. Im folgenden sind die Untersuchungsergebnisse der Radiojodaufnahme einer Reihe von Autoren wiedergegeben.

		<u>Mittelwert</u>	<u>Schwankungsbreite</u>
2 Stunden	KLEIN	16 %	
	HENNIG	28 %	
	BILLION u. KÜHNE	20 %	10 - 30 %
	GAUWERKY		10 - 30 %
	HORST	19 %	10 - 30 %
	STORAASLI		2 - 19 %
24 Stunden	KLEIN	41 %	
	HENNIG	55 %	
	BILLION u. KÜHNE	42 %	15 - 60 %
	GAUWERKY		20 - 60 %
	HORST	45 %	15 - 60 %
	STORAASLI		17 - 60 %
48 Stunden	KLEIN	43 %	
	HENNIG	56 %	
	BILLION u. KÜHNE	49 %	15 - 60 %
	GAUWERKY		20 - 60 %
	HORST	45 %	15 - 60 %

In dem Protokoll zahlreicher anderer Autoren liegen bei ziemlich breiter Streuung die durchschnittlichen Absorptionswerte für euthyreotische Schilddrüsen in entsprechenden Bereichen. Nun ist die Messung der Jodspeicherung in der ganzen Welt zu einer Standardmethode geworden. Die Durchschnitts- oder Normalwerte zeigen aber doch eine große Streuung, so daß man sie schlecht miteinander vergleichen kann. Die Erklärung ist in verschiedenen Faktoren zu suchen.

Die Versuchsanordnung kann die jeweiligen Ergebnisse stark beeinflussen. Da keine Einigkeit darüber besteht, welchem Testverfahren der Vorzug zu geben ist, ist die

Verschiedenheit der Bestimmungsverfahren in den einzelnen Kliniken enorm. So können nur physiologische Joddosen zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion führen. Das inaktive Trägerjod beträgt 10^{-2} g für den Erwachsenen, während das radioaktive J^{131} zwischen 10 - 300 μ C variiert. Zu hohe Dosen von inaktivem Jodid treten in kurzer Zeit in Austauschkonkurrenz mit dem radioaktiven Jod und verdrängen es nach dem Massenwirkungsgesetz:

Nach E. MOLL und W. BÖRNER zeigt sich bei oraler Verabreichung des Radiojods eine statistisch zu sichernde Verminderung der Radiojodspeicherung über den ganzen Zeitraum der Messung. Außerdem ist bei oraler Gabe eine erheblich höhere relative Streuung der Meßwerte zu beobachten. Der intravenös durchgeführte Radiojodtest ermöglicht somit eine bessere Abgrenzung der einzelnen Schilddrüsenfunktionsbereiche.

Als häufigster Fehler kommt die Tatsache in Betracht, daß Messungen an als euthyreotischen Personen angesehenen Patienten in der Klinik vorgenommen werden, die an anderen als an Schilddrüsenerkrankungen behandelt werden.

HORST: echte Normalfälle	Fälle	Mittelwert	Normalbereich
	180	43	15 - 60 %
HORST: Normalfälle = Patienten mit extrathyreogenen Erkrankungen	371	50	15 - 60 %

Eine einmalige Messung der Schilddrüsenaktivität z.B. nach 24 Stunden der Radiojodaufnahme ist abzulehnen. Die Treffsicherheit dieser Methode ist, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist, sehr gering.

Die folgende Tabelle ist entnommen aus :

HORST, Fortschritte Röntgenstrahlen 1952.

Messung der Radiojodaufnahme der Schilddrüse
24 Stunden nach Applikation

Autor	Zahl der euthyreoten Personen	Treffsicherheit
WERNER, QUIMBY et al.	175	83 %
SCHNEEBERG et al.	159	78 %
SEED et al.	229	68 %
HORST und KUH- LENCORDT	75	65 %

Es sollten also mindestens die Werte der Radiojodaufnahme nach 2 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden gemessen werden.

Andere Jodidphasenteste, wie z.B. der Schilddrüsen-Aktivitätsquotient, in der amerikanischen Literatur auch als "the neck thigh ratio" (= Schilddrüsen-Oberschenkel-Quotient = S/O Quotient) bezeichnet, ergeben weit günstigere Resultate. Hier wird zwei Stunden nach der Radiojodzufuhr die Radioaktivität über der Schilddrüse und über dem Oberschenkel gemessen, wovon die letztere der des strömenden Blutes entspricht. Die angegebenen Mittelwerte für den S/O Quotienten schwanken zwischen 3 und 9 (HALNAN und POCHIN, HORST).

Eine in Deutschland oft angewendete Funktionsprüfung ist der Zweiphasentest, in dem neben der Jodidphase auch noch die Hormonphase erfaßt wird. Es wird also neben der Aufnahmemessung über der Schilddrüse nach 2, 24 und 48 Stunden und eventuell 7 Tagen oder dem Radiojodgehalt des Serums nach 2 Stunden (= 2-h-Serumaktivität) noch der Radiojodgehalt des Serums nach 48 Stunden (= 48-h-Serumaktivität) bestimmt. Ebenso kann die Fällung des proteingebundenen Jod¹³¹ bzw. die Butanolextraktion des J¹³¹ Hormonjods zur Bestimmung herangezogen werden. Der Jodutili-

sationsindex ist ein zusammengefaßter Ausdruck beider Phasen. Er gibt das Verhältnis der Gesamtserumradioaktivität nach 48 Stunden zu derjenigen von zwei Stunden nach oraler Radiojodgebe an. Werden der Gesamtradiojodgehalt des 2-h-Serums, der sich etwa reziprok zur Jodavidität der Schilddrüse verhält, und der Gesamtradiojodgehalt des 48-h-Serums als Ausdruck der Schilddrüsenfunktion in der organischen Phase unter gleichen Bedingungen gemessen, so kann hieraus der Index aufgestellt werden. Da nur Serummessungen notwendig sind, kann diese Form von Schilddrüsenfunktionsprüfung besonders bei schwerkranken und nicht transportfähigen Personen angewandt werden. Der Radiojodgehalt des Serums 2 Stunden nach einer Testdosis ist sozusagen das Negativ der Jodavidität. Bei 40 Gesunden fand HORST einen Mittelwert von $4,5 \pm 1,0$ % der zugeführten Dosis pro Liter Serum, bei 100 Patienten mit sicherer Schilddrüsenüberfunktion einen Mittelwert von $1,1 \pm 0,9$ % der zugeführten Dosis pro Liter Serum. Die Treffsicherheit dieser Methode ist etwas geringer als die der J^{131} -Aufnahmemessungen. Eine einmalige Untersuchung ergibt jeweils einen Funktionsquerschnitt. Man muß daher wiederholte Testungen in Abständen von Wochen durchführen. Die Ergebnisse sind bei Schilddrüsenengesunden verhältnismäßig konstant, bei Schilddrüsenkranken weisen sie erhebliche Schwankungen auf. Folgende Werte werden heute bei Erwachsenen als Richtschnur angesehen :

nach HORST : Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen in: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin und Krebsforschung ,
Thieme-Verlag, Stuttgart 1959.

a) 2-h- J^{131} -Aufnahmemessung der Schilddrüse

Normalbereich	:	10 - 30 % der zugeführten Dosis.
Überfunktion	:	30 % und mehr der zugeführten Dosis.
Unterfunktion	:	unter 10 % der zugeführten Dosis.

b) Messung der 2-h-J¹³¹ Serumgesamtaktivität (bei
Schwerkranken)

- Normalbereich : über 2,5 % der zugeführten Dosis
pro Liter Serum,
Überfunktion : unter 2,5 % der zugeführten Dosis
pro Liter Serum,
Unterfunktion : über 6,5 % der zugeführten Dosis
pro Liter Serum.
(Bei Unterfunktion geringe Treff-
sicherheit).

c) 24-h-J¹³¹ Aufnahmemessung der Schilddrüse

- Normalbereich : 15 - 60 % der zugeführten Dosis,
Überfunktion : über 60 % der zugeführten Dosis,
Unterfunktion : unter 15 % der zugeführten Dosis.

Sie ergänzt die 2-h-Aufnahmemessung unter folgenden
Gesichtspunkten :

- α) sie ist zumeist der Ausgangswert zur Therapiedosierung
des Radiojods.
β) Sie ist in der Unterfunktionsdiagnostik zuverlässiger
als die 2-h-Messung.
γ) Bei unternormalen 2-h-Aufnahmewerten wie sie z.B. bei
Jodexposition vorkommen, gibt der 24 Stundenwert den
Ausschlag, da er sich schneller normalisiert als der
2-h-Wert.

48-h-J¹³¹ Aufnahmemessung der Schilddrüse

- Normalbereich : 15 - 60 % der zugeführten Dosis,
Überfunktion : über 60 % der zugeführten Dosis,
Unterfunktion : unter 15 % der zugeführten Dosis.

Als Kontrolle für das Ergebnis der 48-h-Serumaktivität.

48-h-Serumgesamtaktivität

- Normalbereich : 0,02 - 0,25 % der zugeführten Dosis
pro Liter Serum,

- Überfunktion : über 0,5 % der zugeführten Dosis
pro Liter Serum,
Unterfunktion : läßt sich hierdurch nicht ermitteln.

Die Werte von 0,25 bis 0,5 % der zugeführten Dosis pro Liter sind diagnostisch nicht eindeutig. Aufschlußreich ist eine weitere Verfolgung der Serumgesamtaktivität über 72 Stunden. Weiterhin ist eine 48-h-J¹³¹ Aufnahme-messung als Kontrolle wertvoll.

d) 48-h-Serum der proteingebundenen Radiojodkonzentration

- Normal : 0,0 - 0,25 % (0,4 %) der zugeführten
Dosis pro Liter Serum,
Überfunktion : über 0,25 % (0,4 %) der zugeführten
Dosis pro Liter Serum.

Zeigt die 48-h-Gesamtaktivität kein eindeutiges Ergebnis, so kann die Bestimmung des Serumradiojodspiegels darauf nützlich sein. Der Vorteil dieser Bestimmung ist ihre große diagnostische Treffsicherheit.

Geschwindigkeitsindex

2-h-J¹³¹ in % der 24-h-J¹³¹ Aufnahme.

Normalbereich : 30 - 55 %.

Jodutilisationsindex

Normalbereich : 15 - 200 %,

Überfunktion : über 3,3 % (Treffsicherheit 90 %).

Bei Werten zwischen 3,3 - 15 % liegt häufig eine Überfunktion vor. Sie kommen aber auch bei hypo- und euthyreotischen Personen vor. Es müssen hier weitere Untersuchungen vorgenommen werden. Bei Schilddrüsenunterfunktion, bei Personen mit gesteigerter intrathyreoidaler Jodumsatzgeschwindigkeit trotz normalisierter Hormonproduktion, z.B. bei erfolgreich behandelter Schilddrüsenüberfunktion, sogenannte limitierte Überfunktion, und bei Hyperthyreoiden versagt dieser Index. Daher ist die getrennte Definition

von Jodid und Thyroxinphase beim Zweiphasentest zuverlässiger.

Die Beurteilung der diagnostischen Treffsicherheit der Schilddrüsenfunktionsprüfungsmethoden ist schwierig. Da der Radiojodtest eine Aussage über die Schilddrüsenfunktion, der Grundumsatz dagegen den peripheren Hormonumsatz erfaßt, stimmen nach Ansicht der meisten Autoren beide Messungen nur in etwa 65 % überein (STERLIN und CHODOS). Die Angaben über die Treffsicherheit der Bestimmung des proteingebundenen Serumjods schwanken zwischen 60 - 90 % (KLEIN, RIGGS). Die zuverlässigste Bestätigung der Diagnose ist daher auch heute noch der Therapieerfolg. Im folgenden seien einige Werte über die Treffsicherheit der Zweiphasen-Radiojoddiagnostik bei verschiedenen Patientengruppen gegenübergestellt. Es handelt sich um eine Auswertung nach HORST :

Neue Ergebnisse der Anwendung von J¹³¹ in Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen, Strahlentherapie 94; 169; 1954.

Radiojod in Pathophysiologie und Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen, Hamburg 1954.

Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen, Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin und Krebsforschung, Stuttgart 1959.

I. Gruppe von 180 gesunden Kontrollpersonen

2 Std. Schilddrüsenaufnahme über 30 %	Streuung im Überfunktionsbereich	Treffsicherheit	Streuung im Unterfunktionsbereich	Treffsicherheit
	8 %	92 %	10 %	90 %
24 Std. Schilddrüsenaufnahme über 60	9 %	91 %	6 %	94 %
Proteingebund. J-131 im 48-Std.-Serum über 0,25 %	0 %	100 %	0 %	100 %

	Streuung im Über- funktions- bereich	Treffssi- cherheit	Streuung im Unter- funktions- bereich	Treff- sicherheit
24/2 h-Geschwin- digkeitsindex	4 %	96 %	8 %	92 %

Die Urinprobe wurde zum Ausschluß der Jodexposition ge-
macht.

Wir finden also Fehlerergebnisse bis zu 9 % in den Einzel-
werten und bis zu 8 % bei Hinzunahme des Geschwindigkeits-
indexes.

II. Gruppe von 210 Patienten mit eindeutiger Schilddrüsen-
überfunktion Diagnose durch Therapieerfolg bestätigt.

	% der Fehlerergeb- nisse in der Ein- zelphase	Treffsicherheit
2 Std. Schilddrüsenauf- nahme unter 30 %	3 %	97 %
24 Std. Schilddrüsen- aufnahme unter 60 %	22 %	78 %
Proteingebundenes J-131 im Serum unter 0,25 %	8 %	92 %
weder in Jodid- noch in Thyroxinphase typisch	2 %	98 %

Wir finden also Fehlerergebnisse bis zu 22 % in den Einzel-
bestimmungen, die sich bei der Zusammenfassung der Jodid-
und Thyroxinphase auf 2 % verringern.

Zum Vergleich sei eine zweite Gruppe von 350 Personen mit
eindeutiger Schilddrüsenüberfunktion gegenübergestellt.
Auch hier ist das Bezugssystem eine mit allen klinischen
Mitteln einschließlich des Radiojodstudiums gestellte
Diagnose, die durch den Therapieerfolg bestätigt wurde.

	Fehlerergebnisse der Fälle im Normalbereich	Treffsicherheit
2-h-Aufnahme- messung	3 %	97 %
24-h-Aufnahme- messung	22 %	78 %
48-h-Aufnahme- messung	38 %	62 %
24/2-h-Geschwin- digkeitsindex	9 %	91 %
48-h-Serumge- samtaktivität	8 %	92 %

III. Gruppe von 120 Patienten mit klinischer Diagnose :

Vegetative Labilität, fragliche Hyperthyreose, Neurose
mit hyperthyreotischen Zügen, allgemeine Asthenie .

	% der Patienten	G.U. MW	Struma bei%
2 Std. Schilddrü- senaufnahme über 30 %	39 %	+ 18 %	55
24 Std. Schilddrü- senaufnahme über 60 %	42 %	+ 19 %	57
2 Std. und 24 Std. Schilddrüsenauf- nahme erhöht	38 %	+ 18 %	55
2 Std. und 24 Std. Schilddrüsenauf- nahme nicht erhöht	62 %	+ 19 %	27
Proteingebundenes Jod-131 im Serum über 0,25 %/l	0 %	+ 18 %	36

Man bezeichnet diese klinisch nicht präzise definierbaren Patientengruppen mit positiver Jodidphase und negativer Thyroxinphase als Hyperthyreotide (HORST, HENNIG), hyperavide Euthyreosen (GAUWERKY et al.), kompensierte Hyperplasie (BILLION und KÜHNE, WERNER), Praebasedow (BANSI, VANNOTTI), sowie Basedowoid, Basedow en miniature, Thyre~~ne~~urose, Randendokrinopathie (s. FREYSCHMIDT).

GAUWERKY und PETERSEN fanden bei 1.430 Euthyreosen eine Schilddrüsen-speicherung von mehr als 70 % bei 1/4 aller Euthyreosen bei normalen PBJ¹³¹-Serumwerten. Nach FREYSCHMIDT wiesen von 864 Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen 18 % den Testbefund eines Hyperthyreoids auf. Die Mittelwerte des PBJ (7,75 %), des BEJ (6,78 %) sowie des Serumcholesterinspiegels (270 mg %) liegen im oberen Bereich der Norm. Auch der Hormonumsatz war normal. Diese Werte stimmen mit denen von KLEIN und HENNIG überein. Patienten aus Gebieten mit einem nachweisbaren Jodmangel und solche mit euthyreoten sporadischen Kröpfen und Jodverwertungsstörungen der Schilddrüse weisen die gleichen Ergebnisse bei der Radiojod-Zweiphasen-Testung auf, verhalten sich aber bezüglich der Ansprechbarkeit auf Jod oder Schilddrüsenhormon anders und werden nicht in dieser Gruppe erfasst (FREYSCHMIDT). Ein signifikanter Unterschied in der klinischen Symptomatik zwischen der normaviden und hyperaviden Schilddrüse ist nach GAUWERKY und PETERSEN im Gegensatz zu HENNIG nicht zu erkennen. Dermographismus, Schweißausbrüche, Fingertremor, gesteigerte nervöse Erregbarkeit, Neigung zum Frieren, kalte Füße und Hände, Diarrhoen, Gewichtsabnahme, Regelstörungen kommen bei beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit vor. HENNIG hat versucht, das Hyperthyreoid als eigenes Krankheitsbild darzustellen.

Er stützt sich dabei auf 1.534 Patienten der Dresdener Klinik, bei denen er neben den oben angeführten Symptomen besonders noch Struma mit Kompressionserscheinungen von Seiten des Halses, kardiale Erscheinungen und Leistungsinsuffizienz fand. Das Hyperthyreoid war die häufigste Schilddrüsenstörung überhaupt. Die Krankheit wurde besonders häufig in den Altersstufen zwischen 20 und 40 Jahren getroffen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1:3,8. Verlaufsbeobachtungen zeigten, daß die Schilddrüsenstörung über längere Zeit konstant blieb. Aufgrund der negativen Thyroxinphase lassen sich diese klinisch schwer erfaßbaren Fälle gut diagnostizieren. Ob es sich bei den euthyreoten hyperaviden (GAUWERKY) Schilddrüsen um eine Störung des Schilddrüsenstoffwechsels handelt, kann erst beantwortet werden, wenn der Nachweis eines pathologischen Stoffwechselbefundes gelingt. Die anfänglich als ätiologischer Faktor vermutete Dysthyreose oder eine phasenhaft vermehrte Thyreotropininkretion allein läßt das Hyperthyreoid nicht erklären. Der klinische Symptomenkomplex, mit welchem der Testbefund einherzugehen pflegt, deutet darauf hin, daß zunächst eine Störung im autonomen Nervensystem im Sinne einer neurovegetativen Dystonie vorhanden ist. Treten Ereignisse, die bei praedestinierten Patienten zu Störungen im autonomen Nervensystem führen, gehäuft ein, dann kann die sekundäre Miteinbeziehung der Schilddrüse in das Krankheitsbild der vegetativen Störungen eigene pathologische Bedeutung erhalten (FREYSCHMIDT). Ein Jodmangel als Ursache des Hyperthyreoids ist nach HENNIG und LUMBERGER et al. nicht festzustellen.

IV. Gruppe von 23 Patienten mit extrathyreoidaler
G.U. Senkung und 24 Patienten mit extrathyreoidaler
G.U. Steigerung

Diagnose	G.U.	Jod ¹³¹	proteingebundenes Plasmajod
Extrathyreoidale G.U. Senkung (ADDISON, SIMMON) Zentrale Prozesse	↓	↔	↔
Extrathyreoidale G.U. Steigerung (Leukämie, Kreislauf- erkrankungen)	↑	↔	↔
Nephrosen	↓	↕	↔

In diesen Fällen, in denen der Grundumsatz verändert, die Schilddrüsenfunktion aber normal ist, leistet das Jod¹³¹ brauchbare Dienste. Die große Anzahl von Testen, die seit Einführung des Radiojods in die Schilddrüsendiagnostik entstand, zeigt, daß es einen Idealtest offenbar nicht gibt. In der Regel gelangen Testkombinationen, die die anorganische und die organische Phase des Jodstoffwechsels erfassen und zusätzliche Belastungsproben zum Einsatz. Da es eine standardisierte Phantommessung der Schilddrüse nicht gibt, ist es kaum möglich, die angeführten Werte mit denen anderer Autoren zu vergleichen, da je die einzelnen Verfasser den Radiojodtest unterschiedlich handhaben. HENNIG hat versucht, seine gefundenen Werte mit denen von FORST bei Anwendung dessen Methode des Zweiphasenstudiums zu vergleichen. Er fand bei 405 Schilddrüsen-

untersuchungen die von HORST angegebenen Möglichkeiten und Ergebnisse des Zweiphasenstudiums bestätigt.

Der Umfang des Jodstoffwechsels in der Vorphase des Testes mit radioaktivem Jod, der sowohl geographisch als auch individuell variabel ist, muß ebenfalls berücksichtigt werden. Der Grund der geographischen Verschiedenheit des Jodstoffwechsels bei den einzelnen Menschen liegt in der variablen Jodzufuhr durch Nahrung und Luft in den einzelnen Gegenden. So finden wir in Mitteleuropa wesentlich höhere Normalwerte und größere Streuungen der Radiojodspeicherwerte als in den USA (Mittelwert ca. 35 %).

Im folgenden seien einige Normalwerte genannt, die in der Norddeutschen Tiefebene gemessen wurden.

	HORST Bereich MW	BILLION u. KÜHNE Bereich MW	GAUWERKY Bereich
2 Std.Wert	10-30 % 19	10-30 % 20	10-30 %
24 Std.Wert	15-60 % 45	15-60 % 42,5	20-60 %
48 Std.Wert	15-60 % 45	15-60 % 49	20-60 %

Für Mitteldeutschland fand HENNIG bei 50 Kontrollpersonen Werte, die im Vergleich zu den aufgeführten Werten für die Norddeutsche Tiefebene um 9 - 12 % höher liegen.

	MW
2 Stunden Wert	28 %
24 Stunden Wert	55 %
48 Stunden Wert	56 %

Für Grez ermittelte EICHHORN einen Mittelwert von 57 % und für Klagenfurt gibt RAINER einen entsprechenden 24-Stundenwert (Mittelwert) von 75 % an mit einer Streubreite von 42 - 99 %.

Ebenso führt die individuelle Jodmangelernährung schnell zu einer Steigerung des Jodaufnahmevermögens. Das Gegenteil bewirken vorausgegangene hohe Joddosen. Der Minimalbedarf an Jod für einen Erwachsenen wird mit etwa 50 - 65 μ pro Tag angegeben (BANSI). Die mittleren Normalwerte betragen 150 μ (SALTER). Ist dieser Jodbedarf für längere Zeit unzureichend, so treten als gegenregulatorische Maßnahme auf Grund einer höheren Thyreotropinsekretion durch die Adenohypophyse Zeichen der Aktivierung des Schilddrüsenparenchyms auf. Der Jodmangel findet seinen Ausdruck in einer teilweise erheblich vermehrten Jodavidität der Schilddrüse. Werden nun den Patienten im Gegensatz dazu wesentlich größere Mengen an Jod zugeführt als für den Tagesbedarf nötig ist, z.B. bei einer Jodtherapie der Arteriosklerose, so nimmt die Schilddrüse ebenfalls vermehrt Jod auf und sättigt so ihren Jodbedarf. Für eine mehr oder weniger lange Zeit ist die weitere Jodaufnahme blockiert. Die normale Jodaufnahme der Schilddrüse wird durch Mengen über 1 - 2 mg pro Tag stark herabgesetzt (GORDON et al.).

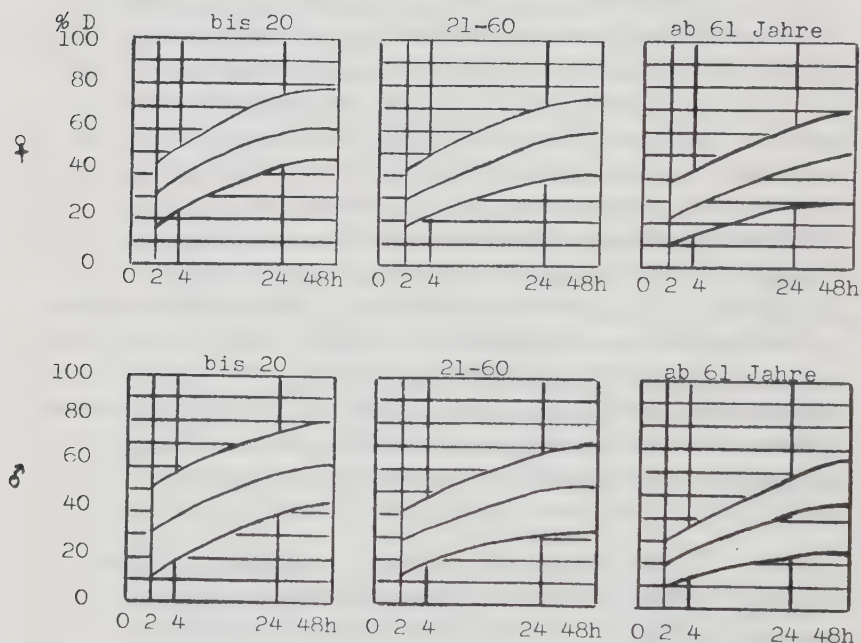
Ebenso können zahlreiche andere pharmakologische und physiologische Maßnahmen das Verhalten der Schilddrüse gegenüber Jodid wesentlich beeinflussen. So setzen z.B. Cortison und ACTH ähnlich wie das Desoxycorticosteron die Schilddrüsenjodaufnahme deutlich herab (KUHL et al.). Auch die Paraaminosalizylsäure (PAS) verzögert die Jodaufnahme. Die Zufuhr größerer Joddosen medikamentöser Natur (Lugol) oder radiologischer Kontrastmittel (Biliografin, Urografin) führt zur Erhöhung des zirkulierenden Jods und damit zur Hemmung der Schilddrüsentätigkeit. Die Radiojodfixationskurve ist niedrig als Ausdruck der Begrenzung der Drüsenfunktion durch die starke Zunahme

des Blutjodspiegels (VANNOTTI). Butazolidin und Reserpin führen zu einer Hemmung der Hormonabgabe der Schilddrüse (RUIZ-TORRES und OEFF). Weiter sei an die Veränderung der Schilddrüsenfunktion durch Hormone, besonders durch das körpereigene Thyreotropin, an die äußeren Lebensumstände wie Kälte und Hitze, an den Gehalt von Mineralien in der Vorernährung und an den Einfluß antithyreoidaler Substanzen erinnert. Die Thyreostatica hemmen die Überfunktion der Schilddrüse durch Blockierung der Hormonsynthese. Ihre Wirkung besteht in einer Fermentblockierung. Man unterscheidet zwei Gruppen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus : 1.) die Thiocyanate, zu denen z.B. der Thioharnstoff gehört und das Perchlorat verhindern, in dem sie die Oxydation des aus dem Blute stammenden Jodids zu elementarem Jod hemmen, den Jodeintritt in die Drüsen (Schild-, Speichel-, Pankreas- und Magenschleimhautdrüsen), 2.) die Thiourazile (Methyl- und Propylthiourazil) und das Mercaptoimidazol, durch die das schon in der Schilddrüse vorhandene Jod nicht mehr in eine organische Jodeiweißverbindung eingebaut werden kann. MORREALE DE ESCOBAR und ESCOBAR DEL REY beobachteten eine Hemmung der Dejodierung der Jodthyronine durch Propylthiourazil. Ähnliche Wirkungen wurden bei gewissen Sulfonamiden festgestellt.

Auch das Alter ist bei der Schilddrüsenuntersuchung zu beachten. KLEIN stellte bei 108 Kontrollpersonen 54 Personen von 18 - 50 Jahren 54 Personen im Alter von 50 - 82 gegenüber. Es stellte sich heraus, daß die Jodaufnahme in den späteren Lebensjahren zwar nicht stark, aber doch sichtbar absinkt. Die Ergebnisse stimmen mit denen von HENNIG, GAUWERKY und PETERSEN, KROKOWSKY et al. überein. Die Unterschiede der Jodaufnahme, die sich bei jüngeren Personen ergaben, sind aber so gering, daß man

hieraus nicht auf eine im Alter nachlassende Funktion der Schilddrüse schließen kann (KLEIN).

Im folgenden seien einige Verlaufsformen der Radiojod-speicherung in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht dargestellt : nach KROKOWSKI, KUNZE, FLEHMIG, RACH: Die normale Schilddrüsenfunktion im Radiojodtest in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht, Nuclearmedizin 4; 200; 1964.



MOSTBECK fand bei Männern von über 60 Jahren im Mittel eine Plasmaaktivität von 0,27 %, bei Frauen von über 60 Jahren eine von 0,29 %, während von KROKOWSKI et al. bei 30 % der Patienten jenseits des 60. Lebensjahres Werte von über 0,3 % festgestellt wurden, ohne das klinisch Zeichen der Hyper-

thyreose entstanden. Die Geschwindigkeit des Hormonjodumsatzes änderte sich nicht.

Diskrepanzen zwischen Radiojodtest und klinischem Befund, die mehrfach beschrieben worden sind (FITTING, KUTZIM), sind nach KUTZIM dadurch bedingt, daß bei den üblichen Radiojodtesten das radioaktive Jod in einen Jodpool unbekannter Größe gegeben wird. Ist der Jodpool in quantitativer Hinsicht verändert, so ist eine Abweichung zwischen Jodtest und klinischem Befund zu erwarten. Da der Radiojodtest lediglich Auskunft über die Umsatzrate und nicht über den quantitativen Jodumsatz gibt, ist nur dann eine quantitative Aussage zu machen, wenn zusätzlich die Gewichtsmengen des Jod chemisch bestimmt werden. Besonders groß sind die Abweichungen zwischen Radiojodtest und klinischem Befund nach Radio- oder chirurgischer Resektion und nach medikamentöser Behandlung mit Thyreostatika. Die Radiojodfunktionsdiagnostik wird durch Störungen der Hormonsynthese der Schilddrüse, Störungen des Transports der Schilddrüsenhormone, durch die spezifischen Eiweißträger, den abwegigen Abbau der Schilddrüsenhormone in den peripheren Geweben, durch eine pathologische Ausscheidung jodhaltiger Stoffe aus dem Organismus und durch verschiedene thyreoidale und extrathyreoidale Krankheitsbilder beeinflusst. Vor der Durchführung des Radiojodtestes sollte daher ein Fragebogen, auf dem die entsprechenden Fragen aufgeführt sind, ausgefüllt und ausgewertet werden.

Fragebogen für Radiojodtest

nach HEIM-SCHUMACHER-FROST:

Radioaktive Isotope in der Chirurgie

Walter de Gruyter & Co. Verlag 1961.

Name:.....Geb.Datum.....Station.....
Überweis.Arzt.....
Diagnose.....
Bisherige Behandlung der Schilddrüse:
Radiojodtherapie: Ja/Nein Wann:.....
Röntgenbestrahlung: Ja/Nein Wann:.....
Schilddrüsenoperation: Ja/Nein Wann:.....
Schilddrüsenextrakt: Ja/Nein Wann:.....
Thiouracilmedikamente: Ja/Nein Wann:.....
Jodmedikamente: Ja/Nein Wann:.....
Grundumsatz: Ja/Nein Wann:..... Ergebnis:.....
Jodtest: Ja/Nein Wann:..... Ergebnis:.....
Medikamente der letzten drei Wochen:.....
.....
Bronchographie,Cholecystographie,Pyelogramm,Arteriographie
Operation:.....Gyn.Behandl.....Zahnärztl.Beh.....
Jodpinselung.....Jodspeisesalz.....Jodzahnpl.....
PAS.....Cortison.....Jodhaltige Mittel(Hustensaft)..
Allgemeinbefinden: gut/mäßig/schlecht Gewicht:.....kg
Appetit: gut/mittelmäßig/keiner RR.....
Gewichtsverlust: Ja/Nein.....kg in welcher Zeit.....
Nervosität: Ja/Nein hochgradig/stark/gering.....
Reizbarkeit:Ja/Nein Halsbeschwerden:Ja/Nein.....
Angstgefühl/Stiche/Schmerzen Puls:.....min.
Exophthalmus:Ja/Nein viel/wenig Messung...../.....
Tremor:Ja/Nein hochgradig/stark/gering.....
Haarausfall:Ja/Nein
Oedeme:Ja/Nein Knöchel/Lidoedeme
Schweißausbruch:Ja/Nein Haut:feucht/trocken.....
Zunahme des Halsumfanges:Ja/Nein seit wann...Umfang.....cm
Druckgefühl:Ja/Nein seit wann.....
Müdigkeit:Ja/Nein Schlaf:gut/schlecht Kot:viel/wenig.....
Größe der Schilddrüse: vergrößert/re./li./weich/derb/hühner-
ei/apfel/faustgroß
Schilddrüsenknoten:Ja/Nein/haselnußgr./pflaumengr./eigroß..
Seit wann:.....welche Beschwerden:.....
.....
Beurteilung:.....
.....

Abschließend seien die wichtigsten Faktoren, die die Jodavidität der Schilddrüse beeinflussen, in kurzer Übersicht aufgeführt.

Über die normale Jodavidität der Schilddrüse, nach GAUWERKY und PETERSEN. Radio-Isotope in der Endokrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

Erhöhen :

- 1) Regionale alimentäre Faktoren :
kleiner Jodidpool.
- 2) Medikamentöse Faktoren :
Rebound Effekte.
- 3) Erhöhter Jodbedarf bei Gravidität.
- 4) Hypophysäre Stress Situationen.
- 5) Hyperthyreose.
- 6) Intrathyreoidale Jodfehlverwertung.

Herabsetzen :

- 1) Regionale alimentäre Faktoren :
großer Jodidpool.
- 2) Medikamentöse Faktoren :
 - a) jodhaltige Pharmaka,
 - b) Perchlorate,
 - c) Thyreostatika,
 - d) Schilddrüsenhormone,
 - e) bestimmte Antirheumatika.
- 3) Verminderung des Schilddrüsenparenchyms :
 - a) Thyreoiditis und Folgezustände,
 - b) rudimentäre Anlage,
 - c) Tumoren mit Parenchymzerstörung,
 - d) Zustände nach Operation oder Radiojodbehandlung.
- 4) Hypophysäre Insuffizienz.

Das Zweiphasenstudium mit J^{131} ist als Basis jeder speziellen Schilddrüsenuntersuchung unentbehrlich. Für die Einzelbestimmung bleibt beim Zweiphasentest eine Unsicherheit bestehen, die mit den noch zu besprechenden Über- und

Unterfunktionen der Schilddrüse eine statistische Treffsicherheit von 80 - 90 % geben. Diese Unsicherheit der Einzelbestimmung wird aber durch eine klinisch **exakte** Untersuchung, durch die Grundumsatzbestimmung und durch die chemische Bestimmung des PBI und BEI beseitigt oder doch mindestens stark herabgesetzt. Diese drei Methoden und die noch zu besprechende Szintigraphie genügen in der Klinik bei vorhergehender genauester Untersuchung, den Funktionszustand der Schilddrüse zu diagnostizieren, während die anderen beschriebenen Verfahren nur speziellen Fragen dienen.

Auch die Anwendung des Jodisotops J^{132} steht zur Diskussion. Es wird durch Destillation von Te^{132} gewonnen und besitzt eine Halbwertszeit von 2,3 Stunden. Die Reduktion der Strahlendosis bei Verwendung von J^{132} im Vergleich mit J^{131} beträgt etwa das 40 - 100-fache für die Schilddrüse und das 3 - 4-fache für die Gonaden. Es ist bei Kindern und schwangeren Frauen vorzuziehen (HALNAN und POCHIN). Der rasche Zerfall von J^{132} mit einer Halbwertszeit von 2,3 Stunden erlaubt die Wiederholung des Testes in kurzen Intervallen. Für die von HALNAN und POCHIN beschriebene Testmethode wird ein Standardfehler von 5 % angegeben. Die biologische Variabilität (tägliche Schwankungen) kann mit etwa 18 % angenommen werden. Der Nachteil dieses Jodisotops ist, daß keine Möglichkeit der Erfassung der Thyroxinphase besteht. Ebenso müssen die Patienten nüchtern sein, da sonst das Isotop i.v. injiziert werden muß, so daß der Test mit J^{132} eher bei stationären als bei ambulanten Patienten durchgeführt werden kann (WERNER).

Weitere radioaktive Isotope des Jods, das J^{125} (MYERS et al.) HWZ = 60 Tage (FELLINGER et al.), das J^{128} HWZ = 25 Min. und J^{130} (DUFTSCHMIDT) HWZ = 13 Stunden werden zur Funktionsdiagnostik der Schilddrüse verwertet. J^{127} ist natürlich vorkommendes stabiles Jod. Ebenfalls lassen sich durch gleichzeitige Verwertung mehrerer Isotope eines

Elementes z.B. J^{125} , J^{131} , J^{132} (HÖFER und PFEIFFER), J^{125} , J^{131} (ROCMANS et al.) nach einer einmaligen Probeentnahme (z.B. Biopsie) oder nach Thyreodektomie Einblicke in die Stoffwechseldynamik des betreffenden Elements gewinnen, wenn nämlich die Isotope zu verschiedenen Zeiten vor der Biopsie verabfolgt werden. GEORGI und SCHEER haben Jodaufnahmемessungen und Bestimmungen des proteingebundenen Serumjods nach 48 Stunden durch Kombination von J^{125} und J^{131} durchgeführt. Sie applizierten $2 \mu\text{C } J^{131}$ zusammen mit $15 \mu\text{C } J^{125}$. Die Bestimmungen der J^{131} -Aufnahme der Schilddrüse wurde durch spektrometrische Messungen der Strahlung des J^{131} vorgenommen. Bei gleicher Zahl gemessener Impulse pro Zeiteinheit betrug die Strahlenbelastung der Schilddrüse bei Verwendung von J^{125} $1/3$ bis $1/2$ derjenigen von J^{131} , so daß die nicht unbeachtliche Strahlenbelastung der Schilddrüse bei der üblichen Funktionsdiagnostik mit J^{131} , die im Mittel mit $1,5 \text{ rad pro } \mu\text{C}$ verabreichter Aktivität angenommen wird, herabgesetzt wurde.

Eine Einschränkung der diagnostischen Anwendung von Radiojod wird dadurch hervorgerufen, daß bei gesunder nicht aber bei krankhaft veränderter Schilddrüsenfunktion die einzelnen Phasen der thyreoidalen Hormonsynthese in bestimmter Weise voneinander abhängen. Die Parameter der sog. Jodidphase, wie die Jodaufnahmewerte und Elimination von J^{131} in Harnportionen hängen sowohl vom thyreoidalen Jodextraktionsvermögen als auch vom Blutjodidspiegel ab, stehen aber in keiner festen Relation zum thyreoidalen J^{131} -Umsatz (FITTING, KLEIN). Deshalb wird nach KLEIN das Bemühen um die Abkürzung der Testdauer und Verminderung der Strahlenbelastung dadurch erkauft, daß man sich auf das Registrieren einer hinsichtlich der Hormoninkretion indirekten Größe beschränkt und somit die Isotopenanwendung auf das Leistungsniveau von Grundumsatz- oder Fermentbestimmungen degradiert.

Die klinischen Radiojodteste geben durch ihre Traceruntersuchungen einen guten Einblick in das Fließgewicht des Jodstoffwechsels, auch wenn diese Tests keine quantitative Aussage gestatten.

VI. Der Radiojod-Initialtest

Der Initialtest basiert auf der Tatsache, daß aus Meßgrößen der Radiojodkinetik auf den Jodzyklus geschlossen werden kann. Besonders gut für die Messung der initialen Jodidphase eignet sich das kurzlebige J^{132} . Dadurch wird die Strahlenbelastung des Patienten extrem gering. Voraussetzung für diesen, wie für jeden Radiojodtest ist, daß nichtthyreoidale Erkrankungen und Pharmaka, die den Jodstoffwechsel beeinflussen, ausgeschlossen werden können. Liegen abgesehen von der Schilddrüsenfunktion Normalverhältnisse vor, so gilt nach WINKLER und KLOSS die Beziehung zwischen den folgenden 4 Parametern :

$$C_g = \frac{C_k \cdot H}{In - F}$$

C_g = Jodidclearance der Schilddrüse

C_k = Jodidclearance der Nieren

H = Hormonsekretionsrate

In = durchschnittliche J^{127} -Aufnahme (Wochen - Monate)

F = Jodidausscheidungsrate über den Darm

C_k wird bei Nierengesunden als konstant angesehen (SCHEPERS und WINKLER), ebenso bei normalen Ernährungsverhältnissen In - F. Die erste Phase der Schilddrüsenradiojodaufnahme, die durch die etwa gleich schnell ablaufende Urinausscheidung und die Verteilung im extrathyreoidalen Jodidraum kaum beeinflusst wird, soll durch den J^{132} -Initialtest erfaßt werden. Der Patient erhält als Testdosis 25 μ C J^{132} i.v. Nach Injektion dieser Dosis wird die Jodidaufnahme 15 Minuten fortlaufend gemessen. Wie über der Schilddrüse

gemessene Impulszahl wird zu derjenigen ins Verhältnis gesetzt, die das Präparat in vitro emittiert. Diese berechnete Größe wird als I_{15} Wert bezeichnet. Euthyreote Patienten haben Werte zwischen 11 und 19. Höhere Werte von I_{15} weisen auf eine Jodavidität oder Hyperfunktion hin. Die Messungen können an den aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt werden. Eine gesteigerte Initialaufnahme kann nun sowohl durch eine jodavide Schilddrüse, die durch Verringern der Nahrungsaufnahme über einen längeren Zeitraum einen erhöhten Jodbedarf hat, als auch durch eine Überfunktion der Schilddrüse hervorgerufen sein. Durch TSH-Gabe kann die jodavide euthyreote Struma von der hyperthyreoten Schilddrüse - nach Meinung der Autoren dieser Methode - getrennt werden. Ergibt der Suppressionstest nach 24 Stunden eine 10 % und größere Herabsetzung der Initialaufnahme, so handelt es sich in 96 % der Fälle um eine jodavide Schilddrüse. WINKLER und KLOSS haben den Initial-Suppressionstest in 500 Fällen mit dem klinischen Befund, dem Resultat des Zweiphasentestes, dem Grundumsatz und dem Therapieerfolg verglichen. Bei Schilddrüsenunterfunktion finden sich die Initialwerte $I_{15} < 12$. Durch TSH-Gaben kann festgestellt werden, ob es sich um eine primäre Hypothyreose, eine Insuffizienz des Schilddrüsengewebes oder eine sogenannte Hypothyreose mit Ausfall der TSH-Bildung handelt. Zugunsten dieser Schnellmethode muß jedoch hervorgehoben werden, daß - wie WINKLER und KLOSS selbst angeben - bei 20 % der untersuchten Patienten trotz des Vorliegens einer Normalfunktion keine ausreichende Suppression in 24 h zu erzielen war. Eine weitere Methode, die organische Phase des Jods zu messen, ist die Bestimmung der Anfangstangente der Speicherkurve. Hier wird die Speicherungsrate α des organischen Jods aus dem Plasma durch die Steigung der Anfangstangente T_0 der Speicherkurve zum Zeitpunkt 0 angegeben. Diese Anfangstangente kann nach JOYET experimentell gemessen werden. Der große Nachteil dieser Kurztaste ist, daß sie die Hormonphase überhaupt nicht erfassen.

Da diese nach der Meinung der meisten maßgeblichen Autoren in keiner festen Beziehung zur Jodidphase stehen, sind sie daher unweigerlich mit einer hohen Quote von Fehldiagnosen belastet. Wenn irgend möglich, sollte daher immer dem Radiojodzwei- bzw. Dreiphasentest der Vorzug gegeben werden.

VII. Die Jod-Clearance-Messung der Schilddrüse

Einen großen Einfluß auf die Schilddrüsen-speicherung hat die Durchblutungsgröße der Thyreoidea, die mit zunehmender Funktion sehr stark ansteigt. Seit den Untersuchungen von MYANT und POCHIN wurde der Begriff der Schilddrüsen-clearance eingeführt, der der Nierenclearance entspricht. Dieser ist der exakteste Ausdruck für die Jodavidität, doch ist die Bestimmung der Schilddrüsenjodaufnahme als Routinemethode brauchbarer und mit wesentlich weniger Aufwand verbunden. Es wird kurzfristig nach der Radiojodzufuhr aus dem Jodspiegel des Serums und der in der Thyreoidea gespeicherten Jodmenge die Menge Blut errechnet, die in der Zeiteinheit von dem sie durchströmenden Blut völlig geklärt wird. BERSON und YALOW haben dieses Verfahren modifiziert, indem sich die Schilddrüsenjodclearance durch Anwendung einer von ihnen aufgestellten mathematischen Gleichung errechnen läßt, nachdem zuvor die Aktivität über der Schilddrüse 2 Minuten und 32 Minuten nach intravenöser Gabe des J^{131} , die Urinausscheidung in den ersten 30 Minuten nach Injektion und das Körpergewicht gemessen wurden. Sie beziehen dabei die Clearance auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$. Der Vorteil dieser unblutigen Methode ist, daß sowohl die Schilddrüsen-, als auch die Nierenjodclearance bestimmt wird. POCHIN gelang es durch Punktion einer Schilddrüsenvene festzustellen, daß der Radiojodspiegel im venösen Blut nach Durchgang durch die Schilddrüse nur 20 % niedriger lag als der des arteriellen Blutes. Es wird also unter euthyreotischen Verhältnissen nur $1/5$ Jod aus dem Blut in die Schilddrüse über-

führt. BERSON und YALOW nehmen an, daß im Gegensatz zu der in der Norm errechneten 20 - 25 % Jodidklärung des durch die Schilddrüse strömenden Blutes diese bei schweren Hyperthyreosen vollständig sein müsse. FYANT, POCHIN und GOLDIE fanden als normale Clearance Werte für die Schilddrüse 16 - 25 cm³ Plasma pro Minute. REIN, LIEBERMEISTER und SCHNEIDER bestimmten schon 1932 mit der Reinschen Stromuhr physiologische Durchblutungszahlen der Thyreoidea zwischen 50 - 80 cm³ pro Minute. Beide Werte stimmen also fast überein. HEIM, SCHUMACHER und FROST fanden bei über 250 normalen Kontrollpersonen Werte, die zwischen 10 - 40 cm³ pro Minute lagen.

Meßwerte der J¹³¹-Schilddrüsenclearance

nach HEIM-SCHUMACHER-FROST : Radioaktive Isotope in der Chirurgie,

Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1961.

	Bereich	MW
Hyperthyreose	50 - 512	210,5
Normalfunktion	3,7- 41	17,7
Hypothyreose	0 - 4,1	2

Die Mittelwerte für die Normalfunktion der Kontrollpersonen stimmen mit den Werten anderer Autoren überein.

Autor	MW	Euthyreote Personen
GOODWIN, MC GREGOR,		
MILLER, WAYNE	24	16
PERRY und HUGHES	12	12
BERSON, YALOW, SORRENTINO, ROSWITT	18	87
	20 ml/min., bezogen auf 1,73 m ² Körperoberfläche.	

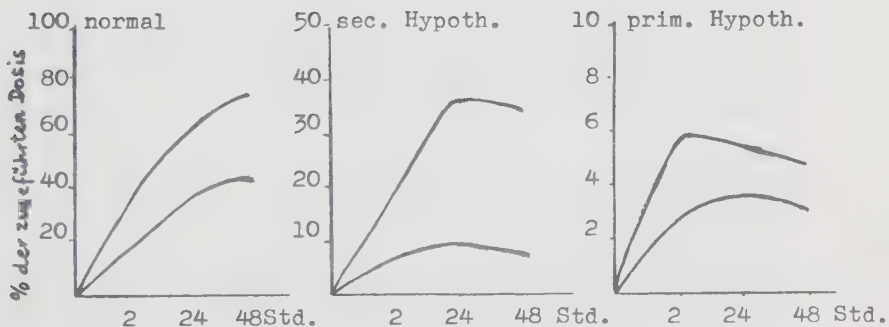
Bei Hyperthyreosen sind große Erhöhungen der Schilddrüsendurchblutung mittels der Bestimmung der Radiojodclearance festgestellt worden. MYANT, POCHIN und GOLDIE fanden bei 11 schweren Thyreotoxikosen einen Clearancewert von 496 cm^3 . Das Maximum lag bei 1.300 cm^3 . Dieser Wert entspricht einer Minutendurchblutung von 2,5 Litern. GOODWIN, MC GREGOR, MILLER und WAYNE haben einen Fall mit einer Clearance von 1.780 cm^3 beobachtet. Dies erklärt die Blutfülle bei einer ungenügend zur Operation ruhiggestellten Schilddrüse. Die Bestimmung der Jodavidität der Schilddrüse durch das Clearance-Verfahren innerhalb der ersten 30 Minuten nach J^{131} -Injektion oder Trunk, die Serum- und Proteinjodbestimmung geben eine diagnostische Sicherheit von 95 % (HEIM - SCHUMACHER - FROST).

VIII. Funktionsteste mittels hormonaler Stimulierung

1. Der Thyrotropintest.
2. Der Schilddrüsenhemmtest.

1. Durch Kombination mit TSH-Belastung hat die Radiojoddiagnostik eine große Bereicherung erfahren. Durch Thyrotropininjektion werden 1) die Hormonvorräte der Schilddrüse, was an der Zunahme des PBI im Serum festgestellt werden kann, ausgeschwemmt, 2) erhöht sich die Jodgier der aktivierten Drüse und 3) nehmen die Schilddrüsenacinusepithelien an Höhe zu. Die erhöhte Jodspeicherung nach TSH-Zufuhr wird bei diesem Test diagnostisch ausgewertet. Es werden nach EINHORN mit 0,025 USP (Einheiten des USA Pharmakopoe) pro kg Körpergewicht eine maximale Steigerung der Radiojodaufnahme mit ihrem Maximum nach 18 - 24 Stunden erreicht. BANSI empfiehlt 12 - 18 Stunden vor der Radiojodzufuhr eine Dosis von 50 JSE (Junkermann-Schöller-Einheiten) Pretiron (Thyrotropin) zu verabfolgen. Die Messung muß nach 2, 6 und 24 Stunden ausgeführt werden. Um das PBI mitzubestimmen, ist es nötig, mindestens 0,3 USP Einheiten pro

Kilogramm Körpergewicht zu injizieren. 4 JS Einheiten entsprechen ungefähr 1 USP (LAMBERG, WAHLBERG et al.). Im allgemeinen erhöhen sich die Werte beim Radiojodtest nach Belastung mit TSH im Vergleich ohne Belastung beträchtlich. Nach HORST erhöhen sich die Werte nach TSH-Zufuhr von 35 % im Mittel auf 70 %. Selbst von Thyreotoxikosen kann nach Gabe von 5 USP eine Steigerung von weiteren 30 % erreicht werden (EINHORN). Im allgemeinen findet der TSH-Test Anwendung bei der Frage, ob eine primäre thyreogene oder eine sekundäre hypophysäre Schilddrüsenunterfunktion besteht. Beim primären Myxoedem (Athyreose, Hypothyreose) bleibt trotz Thyroxinmedikation die Radiojodaufnahme erniedrigt, während beim sekundären Myxoedem die Schilddrüse auf den Reiz des Thyrotropins noch ansprechbar ist, abgesehen von langwährenden und hierdurch irreparabel geschädigten Unterfunktionszuständen (HALNAN und POCHIN).



Aus: HORST und v. HARNACK : Deutsche Medizinische Wochenschrift 1953, S. 1259.

Die subakute Thyreoiditis zeigt erniedrigte J^{131} -Aufnahme. Nach TSH-Gabe wird eine Vermehrung der Jodspeicherung in der Schilddrüse erzielt. Es treten normale Jodspeicherwerte auf. Nach Jodexposition und Thyroxinabusus (Fettsucht), bei denen ebenfalls erniedrigte Jodaufnahmewerte gefunden werden, kommt es nach TSH-Applikation ebenfalls zur normalen Aufnahme.

	TSH		Typ. Werte bei 24 Std. J^{131} -Aufnahme	
	Vor	Nach	Vor	Nach
Gesunde Kontrollpersonen	↔	↑	35	60
Primäre Unterfunktion	↓	↓	5	5
Sekundäre Unterfunktion	↓	↔	7	40
Subakute Thyreoiditis	↓	↔	5	45
Chronische Thyreoiditis	↔	↔	16	16

Bezeichnungen :

Werte normal : ↔

Werte erniedrigt : ↓

Werte erhöht bzw. Anstieg : ↑

Nach HORST : Therapeutische Berichte 28; 217; 1956
Bayer-Werke, Leverkusen.

2. Dieser Funktionstest der Schilddrüse stellt eine verlässliche Methode dar, Euthyreosen von Hyperthyreosen zu

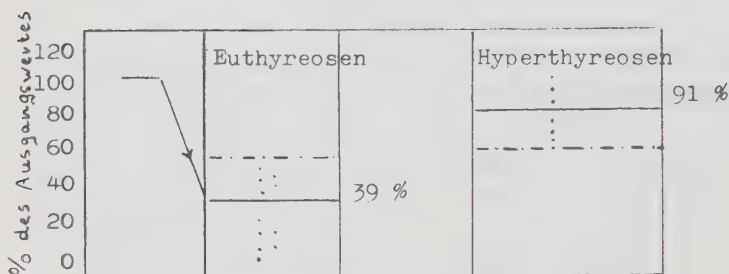
trennen. Er wird bei Patienten angewandt, bei denen die üblichen Radiojodteste nicht genügend Klarheit bringen, z.B. bei der erhöhten Jodgier der Schilddrüse als Folge einer Jodmangelsituation (STANBURY et al.). Werden einige Tage kleine Dosen von Thyroxin, Trijodthyronin, Trijodthyroessigsäure oder Schilddrüsenpulver gegeben, so wird hierdurch der Thyrotropinreiz durch die Adenohypophyse ausgeschaltet und dadurch die Jodidaufnahme der Schilddrüse bei euthyreoten Patienten mit normaler, aber auch mit erhöhter Jodavidität um mindestens 20 % gesenkt. Bei Patienten mit Hyperthyreose wird dieser Effekt nicht beachtet (WERNER). Er ist also nur bei Patienten mit ungestörtem Regulationsmechanismus Hypophyse-Schilddrüse vorhanden (WERNER). Dieses unterschiedliche Verhalten der Thyreoidea wurde von verschiedenen Autoren diagnostisch nutzbar gemacht (Schilddrüsenhemmtest, Suppressionstest, u.a.; GREER, SMITH, KLEIN, HALES et al., HOATHER und WOOLEY). Ihre Ergebnisse stimmen mit denen von EGERT und HÖFER überein. Diese untersuchten 61 diagnostisch eindeutige Fälle. Innerhalb einer Woche nach Abschluß der üblichen Funktionsprüfungen der Schilddrüse (Radiojodtest, Grundumsatz) erhielt jeder Patient 10 Tage lang 200 mg Thyreoidea sicca. Auch das Trijodthyronin, das einen schnelleren Wirkungseintritt und eine wesentlich geringere Wirkungszeit hat, wird zum Schilddrüsenhemmtest verwendet. Von den 61 Patienten, die EGERT und HÖFER untersuchten, hatten 30 eine normale Schilddrüsenfunktion und 31 eine Überfunktion. In der ersten Gruppe ließ sich durch Hormongaben die Speichermöglichkeit des Organs auf durchschnittlich 39 % des Ausgangswertes herabdrücken. Im Gegensatz dazu blieb der Speichertest bei Hyperthyreosen fast unverändert. Ein Grenzwert von 65 % des Ausgangswertes wurde von den Einzelwerten in keiner Richtung überschritten. Da häufig auch bei Normalfällen die nach Hormongaben tatsächlich gemessene 24-Stundenspeicherung hoch sein kann, wird eine wesentlich bessere Trennung

zwischen Euthyreosen und Hyperthyreosen erzielt, wenn man den Hemmtest in Prozent des Ausgangswertes ausdrückt (EGERT und HÖFER).

Die folgende Abbildung ist entnommen aus :
EGERT und HÖFER : Nuclearmedizin 1, 380, 1961.

Abfall der 24-Stunden-Speicherung nach Hormongabe bei
30 Euthyreosen und 31 Hyperthyreosen :

24-h-Speicherung



Die Aktivität des 48-Stunden-Plasma fiel bei Euthyreosen im Mittel auf 43 %, die der Hyperthyreosen nur auf 77 % des Ausgangswertes. Die PBj^{131} -Werte streuen aber so stark, daß sie hier für eine diagnostische Verwertbarkeit nicht in Frage kommen. Da bei einigen euthyreoten Patienten eine ausreichende Hemmung (Jodmangel) erst nach prolongierter Hormonmedikation erzielt werden konnte, läßt ein Wert oberhalb 75 % noch nicht unbedingt den Schluß auf eine Schilddrüsenüberfunktion zu. Bei den Untersuchungen von HALES et al. lagen die Werte bei 2,1 % der Euthyreosen und 16,3 % der Hyperthyreosen nach 7-tägiger Applikation von täglich 120 - 150 γ T_3 im Grenzbereich beider Werte. Bei je 1 % beider Gruppen stand das Testergebnis im Gegensatz zum klinischen Bild. Weiter ist bemerkenswert, daß die klinisch als Grenzfälle zwischen Euthyreosen und Hyperthyreosen imponierenden Fälle auch mit einer Senkung der J^{131} -Aufnahme auf der Grenze zwischen Euthyreosen und Hyperthyreosen ste-

hen (HAUSWALDT et al.). Der Schilddrüsenhemmtest wird neuerdings mit J^{132} durchgeführt. Seine mittlere Lebensdauer von 2, 3 Stunden ermöglicht eine schnelle Wiederholung der Teste. So ist vor allem bei zweifelhaften Fällen von Thyreotoxikose der Ausfall einer Trijodthyroninhemmung der Radiojodaufnahme von Bedeutung. Geht die Jodavidität auch nach wiederholter Messung nicht herunter, so kann die Diagnose Thyreotoxikose als gesichert gelten (HALNAN und POCHIN). Der beschleunigte thyreoidale Jodumsatz mancher euthyreoter Schilddrüsen, z.B. euthyreoter blander Strumen oder Strumen nach Strumektomie oder J^{131} -Therapie läßt sich nach KLEIN (1965) nur in etwa einem Drittel der Fälle reduzieren, so daß ein positiver Suppressionstest gegen eine Hyperthyreose spricht, ein negativer Ausfall aber eine Hyperthyreose nicht belegt. Die Klärung der Stoffwechselsituation gelingt hier durch Messung des peripheren Jodhaushaltes, z.B. durch den T_3^{131} In-vitro-Test.

IX. Messung der J^{131} -Ausscheidung im Urin

Zur Messung der Jodidphase kann auch die Untersuchung der Urinradiojodausscheidung in den ersten Stunden bis Tagen nach Radiojodgabe herangezogen werden. Die Schwierigkeiten dieser Methode liegen in dem wirklich genauen Urinsammeln mit zeitgebundener, exakter Portionierung. Weiter zeigt die Nierenjodidclearance individuelle Schwankungen ($33 \text{ ml/min.} \pm 12 \text{ ml/min.}$), die besonders bei Nierenerkrankungen erheblich reduziert ist. Aus diesen Gründen stimmen die Urinradiojodstudien mit der J^{131} -Aufnahmemessung und dem klinischen Bild häufig nicht überein. HORST fand bei 100 Patienten in 25 % der Fälle Fehlerergebnisse. Weitere Urinradiojoduntersuchungen variieren beträchtlich (ARNOT et al.). Die günstigsten Ergebnisse des Urinradiojodtestes fand SPANSE.

Radiojodeusscheidung im Urin

nach SKANSE : Radioactive Iodine in the Diagnosis of Thyroid Diseases, Acta medica Scandinavica 235, 1, 1949.

Diagnose	Zahl der Patienten	Urinausscheidung des J^{131} in % der zugeführten Dosis		
		0-24 h M MFM	24-28 h M MFM	
Gesunde	110	60,6 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,2	65,9 $\pm$ 0,7
Schilddrüsenüberfunktion	94	15,5 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 0,1	17,4 $\pm$ 0,9
Myxoedem	26	61,4 $\pm$ 2,3	22,6 $\pm$ 1	83,6 $\pm$ 2,1

Bei einem Normalbereich der Urinradiojodeausscheidung von 44 bis 87 % der zugeführten Dosis lagen 99 % der Kontrollpersonen innerhalb dieses Bereiches, wobei 90 % der 48-Stunden-Ausscheidung schon in den ersten 24 Stunden geleistet wurden. Von den Patienten mit Überfunktion lagen 98 % unterhalb des Normalbereiches und bei den Patienten mit Unterfunktion hatten alle 26 Fälle eine erhöhte 24- bzw. 48-Stunden-Radiojodurinausscheidung. Bei den meisten Personen mit Überfunktion wurde vergleichsweise das proteingebundene Serumjod (Jod^{127}) nach 48 Stunden bestimmt, das mit einer diagnostischen Treffsicherheit von 93 % über 8 % lag. Wegen der im allgemeinen hohen Fehlerergebnisse wird dieser Test heute wenig angewandt. Von Bedeutung ist er dagegen heute noch 1) bei bestimmten Formen von Jodfehlverwertung und 2) beim metastasierenden Carcinom.

1) Bei einigen Formen der Jodfehlverwertung ist die J^{131} -Ausscheidung in den ersten 24 Stunden nach J^{131} -Gabe mehr

oder weniger stark erniedrigt, in den darauffolgenden Tagen stark erhöht. Dabei werden organische J^{131} -haltige Verbindungen vermehrt ausgeschieden (Mono-Dijodtyrosin).

2) Beim metastasierenden Carcinom wird nach Entfernung der Schilddrüse, da die vom Tumor und seinen Metastasen retinierte J^{131} -Menge nicht durch externe Aufnahmemessungen bestimmt werden kann, die z.B. nach 4 Tagen noch nicht ausgeschiedene J^{131} -Dosis als die von Metastasen retinierte Dosis angesehen.

X. Die Cholesterin- und die Kreatin-Kreatininbestimmung

In der Klinik wird häufig die Cholesterinbestimmung im Serum zur Funktionsdiagnostik der Thyreoiden herangezogen. Der Wert dieser Methode wird dadurch herabgesetzt, daß die normale Schwankungsbreite zwischen 110 und 280 mg% liegt. Ebenso schwanken die täglichen normalen Werte und nehmen mit dem Alter zu. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Cholesterinwerte bei der Schilddrüsenunterfunktion erhöht sind, während sie bei der Schilddrüsenüberfunktion unterhalb des Normbereiches liegen. Obligate Symptome sind dies aber keinesfalls, da nur in etwa 30 - 50 % der Fälle bei Hypothyreosen die Erhöhung der Werte zutreffen (OBERDISSE). Auch findet man bei anderen Erkrankungen, wie Leberinsuffizienz und chronische Unterernährung, erniedrigte Werte. Die Erhöhung der Cholesterinwerte bei Schilddrüsenunterfunktion kommt im wesentlichen dadurch zustande, daß der Abbau und die Ausscheidung der Lipide gehemmt sind. Bei der Hyperthyreose sind diese Vorgänge umgekehrt. Auch können der Lipidphosphor und die Gesamtfette des Serums bei Hypothyreose erhöht sein. Eine weitere Laboratoriumsmethode in der Schilddrüsendiagnostik ist die Untersuchung des Kreatins und des Kreatinins im Harn. Gesunde Erwachsene scheiden

Kreatin nur in geringen Spuren aus, während Krestinin verhältnismäßig konstant in Beziehung zur Muskelmasse ausgeschieden wird. Bei einigen Hyperthyreosen besteht eine erhöhte Kreatininausscheidung. Der Krestinstoffwechsel ist aber bei Fieber, Hungerzuständen und Erkrankungen des Zentralnervensystems gestört. SHORR et al. haben einen Kreatintoleranztest angegeben, der auf der bei den Schilddrüsenerkrankungen gestörten Speicherfunktion beruht. Am 2. Tag einer Kreatin-Kreatinin-freien Kost wird der Kreatiningehalt des 24 Stunden lang gesammelten Urins bestimmt. Am 3. Tag werden 1,32 g Kohlenhydrate verabreicht. Auch während dieses Tages wird die 24 Stunden-Urinmenge gesammelt und die retinierte Kreatinmenge in % der gegebenen Dosis bestimmt, wobei die Ausscheidung des vorangegangenen Tages abgezogen wird. Euthyreosen haben eine Retention von 70 % und mehr, während die Zahl bei Hyperthyreosen geringer ist. Sowohl die Cholesterin- als auch die Kreatin-Krestininbestimmung verlieren mit zunehmender Radiojoddiagnostik an Bedeutung.

XI. Der periphere Hormonabbau

Eine weitere, wenig geübte Methode zur Festimmung der Schilddrüsenaktivität ist die Messung des peripheren Hormonabbaus. Das von der Schilddrüse abgegebene, durch die vorangegangene Radiojodgabe markierte Hormonjod (Thyroxin und Trijodthyronin) verteilt sich über das Blutplasma im sogenannten Hormonjodraum (Plasma und Gewebe). Durch Dejodierung in den peripheren Geweben wird das Hormonjod in Jodid überführt. Außerdem werden Thyroxin und Trijodthyronin im Stuhl und im Urin ausgeschieden. Diese Prozesse bestimmen nach den heutigen Vorstellungen die Abwanderungsrate des Hormonjods aus dem Hormonjodverteilungsraum und damit den Hormonumsatz des Organismus, dabei beschleunigt eine Erhöhung des

Hormonjodspiegels die periphere Utilisation (RIGGS).

Bestimmung des Radiothyroxinumsatzes (STERLING):

Injiziert man mit J^{131} markiertes Thyroxin intravenös, so diffundiert das Thyroxin in den extrathyreoidalen Thyroxinraum, bis sich ein Gleichgewicht mit der Konzentration im Blut eingestellt hat. Von diesem Zeitpunkt an entspricht der weitere Aktivitätsverlust, den man mit Messungen im Blut verfolgen kann, dem peripheren Hormonabbau. Ist die Serumkonzentration an proteingebundenem J^{127} oder Thyroxinjod (Butenolextrakt) bekannt, so ergibt das Verhältnis der zugeführten Gesamtradioaktivität zu der Radioaktivität pro γ protein- gebundenen Serumjods die Menge des inaktiven protein- gebundenen Hormonjods im extrathyreoidalen Hormonjodraum. Wird durch mehrfache Serummessung in den folgenden Tagen der Abfall der Radioaktivität bestimmt, so kann daraus die biologische HWZ des Radiothyroxins und die Abbaurate des inaktiven Hormonjods im extrathyreoidalen Hormonjodpool ermittelt werden. Die HWZ, mit der das injizierte Hormon die Blutbahn verläßt, beträgt normalerweise 4,0- 8,0 Tage und ist bei Hyperthyreosen verkürzt und bei Hypothyreosen verlängert. Sie ergibt unter Berücksichtigung des PBJ^{127} den täglichen Hormonumsatz von durchschnittlich 86 γ (KLEIN). Die Radiothyroxinumsatzraten verhalten sich bei Patientengruppen mit Unterfunktion, normaler Funktion und Überfunktion wie 1 : 4 : 12 (STERLING). Das zwar sehr umständliche Verfahren gewährt wesentliche Einblicke in den vermehrten Hormonumsatz der Peripherie und ergab ferner, daß bei nicht schilddrüsenbedingter Stoffwechselerhöhung (z.B. Leukämie) ein vermehrter Hormonabbau in der Peripherie stattfindet (STERLING und CHODOS). Unter physiologischen Umständen bestimmt der Hormonbedarf der Körperperipherie ungefähr die Größe des Hormonumsatzes und damit die der Inkretion (SALTER). Dabei ist der Hormonbedarf der einzelnen Gewebe verschieden. Nach BRENNER et al. werden

täglich 10 γ Hormonjod über den enterohepatischen Kreislauf mit dem Stuhl ausgeschieden und gehen damit dem Gewebe verloren.

Jodstoffwechseldaten von euthyreoten Personen

Autoren	Extrathyreo- idales Hor- monjod in γ	Extrathy- reoidaler Hormon- raum in l	HWZ in Tagen	Hormonjod- umsatz in γ /Tag, sog. tg. "Turn- over" in γ
STERLING und CHODOS	548 $\pm$ 107		6,7	57 + 11
INGBAR und FREINKEL	508 $\pm$ 146			53,6 $\pm$ 16,5
BERSON und YALOW		8,0 - 10,7		40
KLEIN				
a) Personen unter 50	603	9,6	5,4	81
b) Personen über 50	610	10,2	4,3	111

Die extrathyreoidale Hormonjodmenge stellt das gesamte extrathyreoidale Hormonjod dar, welches im Blut und extravasalen Flüssigkeitsvolumen, dem extrathyreoidalen Hormonraum, verteilt ist. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß der tägliche Hormonumsatz im Mittelwert zwischen 53,6 und 81 γ /Tag schwankt. Die Darstellung in zwei Altersgruppen läßt erkennen, daß ältere Menschen mit gleichen extrathyreoidalen Hormonmengen bei etwa gleichen Verteilungsvolumina in kurzer Zeit prozentual und absolut mehr Hormonjod umsetzen als jüngere. Die Unterschiede sind

aber innerhalb des Normalbereiches nicht signifikant. Daraus darf auch auf eine im Alter vermehrte Inkretion geschlossen werden (KLEIN). Eine weitere Methode, die periphere Utilisation des Hormonjods durch die Gewebe zu bestimmen, ist die von HAMOLSKY et al., PARROW, JEN u. a. beschriebene Methode der Trijodthyroninaufnahme der Erythrozyten (Erythrozyten-Inkorporierungstest = EIT). J^{131} -markiertes Trijodthyronin diffundiert in ungerinnbarem Oxalatvollblut zu einem Teil in die Erythrozyten. Es wird die Bindungsfähigkeit der Blutproteine für T_3 registriert, die aber auch weitgehend vom Hormonangebot d.h. der Schilddrüsenfunktion abhängt. Nach Messung der an den Erythrozyten verbliebenen Radioaktivität kann die prozentuale Aufnahme des J^{131} Trijodthyronins durch die Erythrozyten berechnet werden. Der Erythrozytenstoffwechsel hat keinen Einfluß auf die Hormonaufnahme (MEURET). MUNKNER und FREEDBERG glauben, daß das Zytoplasma in den Erythrozyten ein Bindungsprotein für Trijodthyronin enthält. Die Trijodthyroninaufnahme (Adsorption) ist abhängig von der Hormonkonzentration im Plasma und dem thyroxinbindenden Globulin (TBG), daß das Schilddrüsenhormon transportiert. Je mehr Valenzen des TBG abgesättigt sind, desto schneller steigt die T_3 EA an. Ebenfalls werden Plasmaproteine an die Erythrozytenoberfläche adsorbiert. Bei Hyperthyreosen ist die Bindungskapazität des TBG erniedrigt und das PBJ erhöht, während bei der Hypothyreose umgekehrte Werte vorliegen. Die in vitro Radiojodthyroninaufnahme durch die Erythrozyten ist ein indirektes Maß für die Bindungskapazität des TBG. Die Umrechnung der Ergebnisse auf einen vergleichbaren Hämatokritwert von 100 % kann zu Fehlern führen, denn die dazu notwendige Voraussetzung einer direkten Proportionalität zwischen der T_3 -Aufnahme und Hämatokrit ist nach WEIDFELING et al. nicht gegeben. Weitere Beeinflussungen der $J^{131} T_3$ EA sind durch methodische Faktoren wie z.B. Art und Menge

des zugesetzten Blutstabilisators, Lagerungsart, -dauer und -temperatur vor und nach der Inkubation, Reinheit und Menge des zugesetzten $J^{131}T_3$ Präparates, Art des Waschvorganges, als auch durch extrathyreoidale Faktoren gegeben. So können unter anderem Herzerkrankungen, febrile und maligne Erkrankungen, Mongolismus und Polycythämia vera zu einer Erhöhung der $J^{131}T_3$ EA und akute Virushepatitiden und Hyperlipämie zu einer Erniedrigung der $J^{131}T_3$ EA führen. Weitere Änderungen bzw. Störungen des Hormontransportes werden bei der Schwangerschaft, der Hyperöstrogenie, der Nephrose und den Dys- und Paraproteinämien (Analalbuminämie, Myelom, Morbus Waldenström usw.) beobachtet.

Mittelwerte der 2-h- J^{131} Trijodthyroninaufnahme nach HAMOLSKY et al. :

III. Further Studies on the Use of the in Vitro Red Blood Cell Uptake of J^{131} -l-Triiodothyronine as a Diagnostic Test of Thyroid Function ,
Journal of Endocrinology 19; 103; 1959

Schilddrüsenfunktion	Zahl der Kontrollpersonen	2-h-Trijodthyroninaufnahme i. d. Erythrozyten auf 100 % Hämatokrit	Außerhalb des Normalbereiches	Treffsicherheit
Normalfunktion	566	11,8-19 MW 15,2	4	96 %
	1301	11 - 17 MW 13,9	6	94 %
Überfunktion	64	19,5-37 MW 23,7	3	97 %
	211	17,0-35 MW 22,5	1	99 %
Unterfunktion	65	5,5-11,6 MW 9,7	0	100 %
	129	6,0-11,0 MW 9,3	1	99 %

Die Treffsicherheit dieser Methode wird für Überfunktionszustände in Abgrenzung zu normalen Funktionszuständen von HORST mit ungefähr 96 %, für Unterfunktionszustände mit ungefähr 98 % angegeben. Im folgenden sei diese Testmethode mit verschiedenen anderen Funktionsprüfungsmethoden der Schilddrüse gegenübergestellt.

Aus GRAUL, STUMPF und KREYE : Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. V; Urban und Schwarzenberg 1963.

Übereinstimmung zwischen den einzelnen Testmethoden ist in Anteilprozenten ausgedrückt.

Zustand	Radiojod EIT Anz.in %	48-h-Serum EIT Anz.in %	RJ+48-h- Serum EIT Anz.in %	Klinischer Befund EIT Anz.in %	Klinik u.Pra- xis EIT Anz.in %
Euthyre- ose	36:29 80,6	23:13 56,5	23:12 52,2	36:31 86,1	36:27 75,0
Hyper- thyreose	36:21 58,3	27:20 74,1	27:15 55,6	36:33 91,7	36:21 58,3
Hypo- thyreose	4: 1 25			4: 3 75	4: 2 50

Die Korrelationen der einzelnen Parameter liegen also verhältnismäßig niedrig. Nur der Vergleich der EIT-Ergebnisse mit dem klinischen Befund ergibt hier hohe Anteilprozente. KEIDERLING et al.(1963) fanden eine Übereinstimmung dieses Testes mit dem klinischen Bild, dem Radiojodtest und den Laborbefunden von ungefähr 70 %. Auf Grund seiner mangelhaften Leistungsfähigkeit in differenzialdiagnostischen Grenzfällen und seiner geringen Treffsicherheit ist er im allgemeinen für den klinischen Routinebetrieb schlecht zu gebrauchen. Dieser Test ist aber ebenfalls nicht schilddrüsenspezifisch, da

bei verschiedenen extrathyreoidalen Zuständen Veränderungen der J^{131} -Aufnahme im Sinne einer Erhöhung und einer Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion festgestellt werden. Modifikationen des T_3 EA Testes sind mehrfach beschrieben worden (MUNKNER und FREEDBERG, STUMPF et al., WOLDRING). Als Absorber wurden u.a. ein Herz oder ein Dextrangel verwendet. Durch die Bestimmung der peripheren Hormonjodphase läßt sich der Zweiphasentest zum Dreiphasentest erweitern. Ein Leukozytenaufnahmetest für J^{131} , T_3 und T_4 wurde von SIEGEL und SACHS beschrieben.

XI. Die Lokalisationsdiagnostik

Während der Radiojodtest Auskunft über die Funktion der Schilddrüse gibt, bestimmt die sogenannte Lokalisationsdiagnostik die unterschiedliche Verteilung des Jod 131 in kleinen ausgeblendeten Bezirken der Schilddrüse. Neben der topographischen Diagnose lassen sich häufig auch pathologisch-anatomische Rückschlüsse ziehen. Die hierfür gebräuchlichen Meßgeräte, die es für verschiedene Anwendungsbereiche und in unterschiedlichen Ausführungen gibt (s. WERNER 1965) werden Szintiscanner genannt. Seit 1950 sind diese Szintigraphen im Handel. Die Patienten werden mit Radiojodisotopen vorbehandelt. Über dem Meßobjekt wird ein Szintillationszähler mit Kollimator zeilenförmig durch Motorantrieb bewegt. Die vom Detektor empfangenen Impulse werden einem Strahlungsmeßgerät zugeleitet, welches die verstärkten Impulse auf ein Druckwerk überträgt. Eine Markierungseinheit ist mechanisch mit der Abtastvorrichtung gekoppelt, wodurch maßstabsgetreu während des Abtastvorganges die zeitlichen Abstände der aufgenommenen Impulse durch Druck einer Marke aufgezeichnet werden. Die Szintigraphie gestattet wertvolle Aufschlüsse bei Schilddrüsenerkrankungen nach J^{131} -Auf-

nahme. Nach neuerem Verfahren wird mit Hilfe einer elektronisch-photographischen Apparatur die Aktivitätsverteilung in das Röntgenbild der Kontrollpersonen eingezeichnet. Auf einem Röntgenfilm, der die unentwickelte Röntgenaufnahme des Organs trägt, wird das Bild des strahlenden Organs als Lichtspur zeilenförmig aufgezeichnet. Nach Entwicklung der Aufnahme sieht man die speichernden Bezirke als schwarze Punkte in der Röntgenaufnahme. Mit dieser Methode kann man toxische Adenome, Schilddrüsenkarzinome und Knotenstrumen differentialdiagnostisch voneinander abgrenzen. Ebenso hat sich die Lokalisierung des Radiojods bei der Suche nach dystopischen Schilddrüsengewebe bewährt. Hierzu gehören die :

- 1) Zungenstruma
- 2) Struma in der Gegend des Sternokleidomastoideus
- 3) die retrosternale Struma
- 4) die intrathorakale Struma
- 5) die Struma ovarii
- 6) Metastasen vom Schilddrüsenkarzinom

Die gesunde Schilddrüse ist durch gleichmäßige, symmetrisch oft schmetterlingsförmige Verteilung des Jod¹³¹ in beiden Lappen gekennzeichnet. Das verhältnismäßig seltene, toxische d.h. aktive Adenom kann durch das Scanningbild unter Hinzunahme des Radiojodtestes als sogenannter heißer Knoten diagnostiziert werden. Das Photogammaogramm zeigt eine deutliche starke selektive Radiojodaufnahme in dem sichtbaren Knoten, was sich als Schwärzung im Röntgenbild erkennbar macht. Der Radiojodtest ergibt eine primär thyreogene Hyperthyreose, die durch den Adenomknoten hervorgerufen ist, weshalb das umliegende gesunde Schilddrüsenparenchym infolge seiner geringen Funktion meist nicht lokalisierbar ist.

Nach Injektion von thyreotropem Hormon, läßt sich das inaktive Schilddrüsengewebe wieder zur Jodspeicherung anregen, wodurch es wieder zur Darstellung gebracht werden kann. Als Knoten tastbare Bezirke, die sich nicht vom umgebenden Schilddrüsengewebe durch einen veränderten J^{131} -Gehalt abheben, bezeichnet man als warme Knoten. Ein fast ähnliches Bild ergeben die kompensierten toxischen Adenome, bei denen noch ein Teil des Schilddrüsengewebes voll in Funktion ist, so daß es nicht zur vermehrten Hormonproduktion kommt. Diese kompensierten toxischen Adenome unterscheiden sich von den warmen Knoten dadurch, daß sie bei zusätzlicher Hormonjodzufuhr in dekompenzierte toxische Adenome übergeführt werden können. Im Szintigramm verschwindet nach T t n - Zugabe das normale Schilddrüsengewebe, während die warmen Knoten unter T t n - Belastung die J^{131} -Aufnahme im gleichen Umfang reduzieren, wie das übrige Schilddrüsengewebe. Im Gegensatz zu dem aktiven Adenomknoten sind die sogenannten kalten Knoten funktionsuntüchtig, was sich im Photogramgramm durch einen Radiojodspeicherdefekt in dem Weichteilschatten der Schilddrüse bemerkbar macht. Bei diesem Knoten handelt es sich meist um kolloid zystisch umgewandelte Strumeknoten. Die diffuse, fleckige Radiojodspeicherung ist das typische Merkmal für destruiert wachsende maligne Prozesse in der Schilddrüse. Schilddrüsenkarzinome, die primär J^{131} in der gleichen Menge aufnehmen, wie das gesunde Schilddrüsengewebe, sind sehr selten. Sehr selten können auch heiße und warme Knoten, relativ häufig auch kalte Knoten maligne sein (HORST). Das Ganzkörperszintigramm ermöglicht das Auffinden von Metastasen im Körper. Das tonographische Bild, das man durch die Darstellung des radiojodspeichernden Schilddrüsengewebes im Photogramgramm erhält, ermöglicht dem Operateur in vielen Fällen eine gezielte Operation. Ebenso werden die radiologischen und

blutchemischen Möglichkeiten zur Differenzierung der Strumaformen herangezogen. Eine weitere Methode der spezifizierten Lokaldiagnose (BANSI) ist die bekannte Aufstellung der sogenannten Isointensitätsdiagramme durch punktweise Ausmessung der Strahlungsfelder, in denen man Punkte gleicher Impulsintensitäten verbindet (TAYLOR und STEWART). Man gewinnt nach Art einer geologischen Höhenkarte einen genauen Überblick über die räumliche Verteilung der Radiojodspeicherung. Das Auflösungsvermögen zur Abgrenzung der einzelnen Speicherbezirke ist aber gering. Bei der Strichscannertechnik handelt es sich um die Aufzeichnung der Aktivitätsverteilung durch Strichmarkierung, wobei jede Gruppe von Impulsen durch einen Strich markiert wird. Auch dieses Verfahren hat aufgrund seines geringen Kontrastumfanges im Vergleich zur Photoscannertechnik ein relativ geringes Auflösungsvermögen. Zur Verbesserung des Kontrastes haben HORST et al. ein elektronisches Verfahren entwickelt, bei dem nur Impulsfrequenzen, die eine wählbare Impulsgröße überschreiten, aufgezeichnet werden.

Die Radiojodprofilmessung ist eine einfache Methode zur Suche des Radiojods im Körper, vor allem zur Erfassung jodspeichernder Schilddrüsencarcinome und deren Metastasen und anderem aberrierendem Schilddrüsengewebe. Ein mit einem schlitzförmigen Kollimator versehener Strahlenrezeptor wird in bestimmten Abständen parallel zur Körperachse verschoben. Die Aktivitätsmessungen werden in bestimmten Zeiträumen wiederholt. Der nach Anfertigung von mehreren Profilen in Bauch- und Rückenlage, sowie in rechter und linker Seitenlage bestimmte Ort des Herdes kann dann durch die Szintigraphie genau diagnostiziert werden. So werden je nach dem Zeitpunkt der Messung über den Radiojodspeichernenden und ausscheidenden Organen: Schilddrüse, Leber, Blase und den Metastasen Impulskurven gefunden, die

eine gewisse diagnostische Aussage erlauben. Trotz der Fortschritte bereitet die Auffindung von Metastasen eines Schilddrüsenmalignoms erhebliche Schwierigkeiten. Ein wesentlicher Faktor hierbei ist die Entdifferenzierung der Carcinomzelle und damit der geringen Aufnahmefähigkeit für Jod. Da die Strahlung der Schilddrüse bedeutend größer ist als die Aktivität eventuell vorhandener Metastasen, ist es im allgemeinen nicht möglich, J^{131} speichernde Metastasen im oberen Thoraxbereich bei vorhandener Schilddrüse durch Szintigraphie nachzuweisen. Diese Überstrahlung haben KLEINE et al. durch Zwischensetzen eines 3 mm starken Bleischirmes ausgeschaltet. Die klinische Anwendbarkeit der Szintigraphie in der topographischen Diagnostik steht in direkter Beziehung zum Auflösungsvermögen und zur Empfindlichkeit der verwendeten Apparatur. Beide hängen wieder von der Größe und Lage des Organs und des darin liegenden Tumors, vom verwendeten Isotop und davon ab, wie sich die Apparatur diesen Faktoren anpassen läßt. Das Auflösungsvermögen wird in erster Linie vom Unterschied abhängen, der zwischen der Isotopenkonzentration im Tumor oder Organ und der Konzentration des umgebenden Gewebes ist und von der Energie des verwendeten Jodisotopes (FELLINGER et al.). Je geringer die Energie, desto größer die Wahrscheinlichkeit, daß Strahlen, die von der Tiefe der Schilddrüse ausgehen, bereits innerhalb der Schilddrüse, Subcutis und Cutis absorbiert werden. Wegen der geringen Energie der charakteristischen Strahlung des J^{125} können die Kollimatoren sehr feinschneidig gebaut werden und erlauben dadurch ein viel besseres räumliches Auflösungsvermögen (ENDRICH et al.). Da es durch die Verwendung von J^{125} anstelle von J^{131} zu einer deutlichen Erhöhung des Szintigrammkontrastes und damit

des Auflösungsvermögens kommt, halten u.a. MYERS und VANDERLEEDEN, FELLINGER, HÖFER und VETTER, GEORGI und SCHEER, ENDLICH et al. das Jodisotop J^{125} für das Isotop der Wahl in der Schilddrüsenszintigraphie.

22

Fellinger, Höfer, Vetter, *Szintigraphie der Schilddrüse mit Jod-125*
Nuclear-Medizin 3, 20, 1963

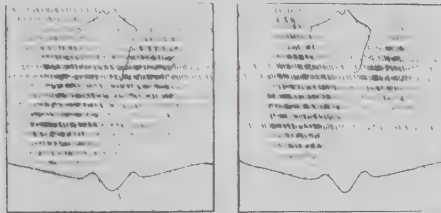


Abb. 1: Vergleich der Szintigramme mit J^{131} (links) und J^{125} (rechts) bei einem Fall von „kaltem“ Knoten in der Schilddrüse

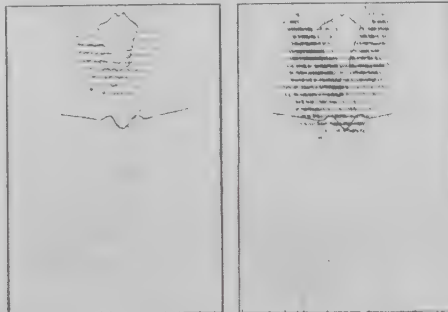


Abb. 2: Vergleich der Szintigramme mit J^{131} (links) und J^{125} (rechts) bei einem Fall von intrathorakaler Struma und Halsstruma mit „kaltem“ Knoten

Weitere Verfahren zur Kontraststeigerung sind die des sogenannten Impulszeitanalysators (MORNEBURG) und des speziellen Differenzzählers (PRIESEKE und HÖPFNER). KLEINE hat die geringste Impulsrate errechnet, die notwendig ist, um über verschiedenen großen Untergrundstrahlungen eine deutliche Darstellung in Szintigrammen

zu erreichen und ein modifiziertes Szintigraphiegerät angegeben, welches einen optimalen Kontrast mit größtmöglicher Empfindlichkeit der Registrierung erzielt. Es eignet sich besonders zum Nachweis schwacher Aktivitäten und soll vor allem funktionstüchtige Krebszellen im scharfen Kontrast zum umgebenden Gewebe darstellen. Die vom Detektor empfangenen Impulse gelangen auf einen Integrator (Ratemeter), dessen Ausgangsspannung durch Anlegen einer Gegenspannung beliebig kompensiert wird. Durch die teilweise Kompensation der Ratemeterausgangsspannung entsteht eine Differenzspannung, die proportional der über dem Untergrund vorhandenen Impulsrate ist. Diese Differenzspannung wird weiter verstärkt und einem Schnellschreiber zugeführt, so daß ein maßstabgetreues Bild der Impulsverteilung in Form einer Amplitudenaufzeichnung entsteht. WINKLER und SCHEPERS haben eine Methode zur elektromagnetischen Impulsspeicherung bei der szintillographischen Isotopen-diagnostik beschrieben, die eine quantitativ statistische Analyse der Szintigramme erlaubt.

Eine andere nicht szintigraphische Methode ist die Darstellung der Lymphbahnsysteme der menschlichen Schilddrüse durch Injektion gewöhnlicher Tuschelösung in seinem gesamten Aufbau, die mit histologischen bzw. photographischen Abbildungen wiedergegeben werden kann (EICKHOFF). Sämtliche das Organ verlassende Lymphgefäße nehmen ihren Weg über die Kapsel. Es erfolgt in ihrem Bereich eine sehr dichte Netzzeichnung, wodurch sich indirekt die Kapsel und damit die Begrenzung der Schilddrüse deutlich macht. Diese „Thyreographie“ zeigt Umfang und Sitz der Struma, was vor der Operation zu wissen von Vorteil ist. Nach GARBSCH führt die einfache röntgenologische Abgrenzung der Schilddrüse durch Abgrenzung ihres Weichteilschattens nicht zu genauen Resultaten.



Photogammagramm einer normalgroßen, schmetterlingsförmigen Schilddrüse. Die Radiojodspeicherung und die 48-h-Serumgesamtaktivität lagen im Bereich der Norm.



Photogammagramm eines toxischen Adenoms. Radiojodaufnahme und Serumjodwerte waren deutlich erhöht. Der Knoten war auf der rechten Halsseite sicht- und tastbar.



Photogramgramm des toxischen Adenoms nach dreimaliger Injektion von thyreotropem Hormon. Zusätzlicher radiojodspeichernder Bezirk als Schwärzung sichtbar.



Photogrammammogramm eines funktionsuntüchtigen sogenannten kalten Knotens. Radiojodspeicherung und Serumjodwert waren normal, der Knoten als Verdickung auf der linken Halsseite tastbar.



Photogammagramm eines diffus wuchernden Schilddrüsen-
carcinoms. Die Radiojodspeicherung lag im unteren Be-
reich der Norm, während die Serumjodwerte erhöht waren.
Besonders an der rechten Halsseite waren derbe, pralle-
lastische Knoten tastbar.

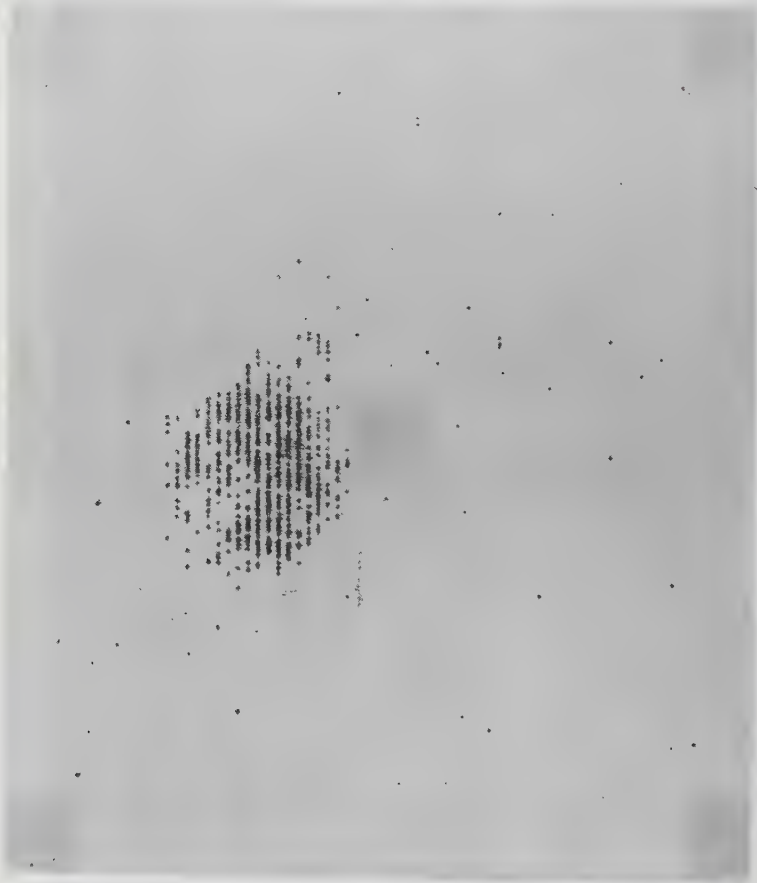


Photogramm einer Struma diffusa euthyreotica. Der Radiojodtest zeigte eine wesentlich gesteigerte Radiojodaufnahme und ein geringes Absinken der Speicherwerte nach 48 Stunden. (Bei der Struma diffusa hyperthyreotica findet man ein schnelles Absinken der Speicherwerte nach 48 Stunden.) Lokalisatorisch fand man eine zunehmende Vergrößerung der Schilddrüse und eine Zunahme des Halsumfanges.



Photogammagramm einer retrosternalen Struma.
(Die Photogammagramme wurden vergrößert aus
HEIM-SCHUMACHER-FROST : Radioaktive Isotope in
der Chirurgie , Walter de Gruyter & Co. Verlag,
1961, entnommen.)

Zum Vergleich sind zwei Punktscanningbilder aus dem röntgenologischen Institut der Universität Mainz beigelegt.



Punktscanningbild eines toxischen Adenoms.



Punktscanningbild des toxischen Adenoms nach
Injektion von thyreotropem Hormon.

XIII. Die Autoradiographie

Zum Nachweis der Strahlen von Radioisotopen eines bestimmten Elementes, die sich stoffwechselmäßig genauso verhalten wie das Element selbst, gehört das autoradiographische Nachweisverfahren. Während beim Einsatz von Strahlenmeßgeräten der Vorteil darin liegt, daß in vivo Messungen und exakte quantitative Analysen gemacht werden können, hat die Autoradiographie den Vorzug, daß die im Gewebe markierte radioaktive Substanz bestimmten histologischen Strukturen zugeordnet werden kann. Nach der Stripping-Film-Methode wird der histologische Schnitt mit einer dünnen Filmemulsionsschicht überzogen. Die Gewebe werden fixiert und 7 - 10 μ dicke Schnitte entweder als Gefrier- oder Paraffinschnitt hergestellt. Der auf Glasplatten aufgezoogene Strippingfilm wird vorher in entsprechend große Stücke geschnitten, von der Glasplatte gelöst und über den Objektträger gezogen. Sowohl die Rückseite des Objektträgers als auch 2 - 3 mm des Längsrandes der Oberseite werden zum Anheften des Films mit einer 7 % Gelatinelösung bestrichen. Danach erfolgt die Exposition des Objektträgers mit dem Film überdeckten histologischen Schnitt bei Kühlschranktemperatur in der Dunkelkammer. Nach Entwicklung des Filmes wird der histologische Schnitt unter dem Film nach Pappenheim gefärbt. Die Untersuchung der Zytoautoradiogramme erfolgt mit Ölimmersion. Das histologische Material wird meistens durch Punction in Verbindung mit einem Radiojodtest gewonnen. Wird zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion von radioaktivem Jod untersucht, so findet man im autoradiographischen Bild je nach Zeitpunkt unterschiedliche Verteilungsmuster der Radioaktivität in der Schilddrüse, die den Einbau und Umbau des Jodisotops im Gewebe dieses Organs anschaulich wieder spiegeln. Betrachtet man z.B. die korrespondierenden histologischen und autorediographischen Bilder nach

24 Stunden, so läßt sich das strahlende Jodisotop in den Thyreocyten lokalisieren. Es entspricht dem Beginn der Umwandlungsphase von anorganischem Jodid in das organische Jod bei der Synthese der Schilddrüsenhormone. Nach 4 Tagen finden sich die Schwerpunkte der Farben fast ausschließlich im Bereich der Follikel. Außer diesen allgemeinen Aussagen kann die Autoradiographie auch noch speziellen Fragen dienen. So konnten SCHMIDT, WITTE, WOLF und HENNING in Autoradiogrammen menschlicher Schilddrüsen-Funktionen verabreichtes Radiojod des Isotopes J^{131} nicht nur wie bisher über dem apikalen Anteil der Schilddrüsen-epithelzellen nachweisen, sondern er gelang im überwiegenden Anteil des Cytoplasmas. Dabei erzeugten die Thyreocyten im Gegensatz zum Kolloid keine diffusen Schwärzungen, sondern markierten granulaförmige Anhäufungen mit einem Durchmesser von 1 - 3 μ . Diese meisten perinuclear gelegenen Schwärzungspunkte werden fast ausschließlich bei Hyperthyreosen angetroffen. Einen besonders kräftigen zytologischen Granulosanachweis fanden die Autoren in Autoradiogrammen der Funktionen einiger Patienten mit endokriner Ophtalmopathie. Sie halten die perinuclearen Schwärzungspunkte mit den Praethyreoglobulinbildungsstellen im Lokalisationsbereich des Golgi-Apparates für identisch.

Eine unübersehbare Anzahl von Versuchen mit Thyreostatica sind bis heute veröffentlicht worden. Als Beispiel seien die autoradiographischen Untersuchungen am Ganztier über den Einfluß von Perchlorat und Methylmerkaptoimidazol auf den Jodstoffwechsel genannt (HÄUSLER, BRUNS, KUTZIM). Die Autoren nehmen an, daß die Jodkonzentrierungsmechanismen durch Perchlorat gehemmt, die Ausscheidung von Jod durch Blockierung der Niere stark gefördert werden. Eine Minute nach J^{131} -Injektion liegt bei dem nicht mit Perchlorat behandelten Tier die Aktivität der Schilddrüse, Speichel-

drüse und des Magens bereits zu diesem Zeitpunkt über der des Blutes, was für eine große Jodaaffinität dieser Organe spricht. Bei dem mit dem Thyreostatikum behandelten Tier stellen sich Schilddrüse und Magen schwach, Speicheldrüsen nicht dar. Nach einer Stunde zeigt das mit Perchlorat behandelte Tier in der Schilddrüse, Speicheldrüse und Magen eine geringe Aktivität, während eine größere J^{131} -Aktivität im Nierenmark auffällt. Die Blase stellt sich auf Grund der vermehrten Jodausscheidung hoch aktiv dar. Umgekehrt verhält sich das nicht mit Perchlorat behandelte Tier. Nach 24 Stunden zeigt das getötete normale Tier eine hohe J^{131} -Anreicherung in der Schilddrüse und im Darm. In der Niere ist das J^{131} im Rindenbereich zu erkennen, während bei dem mit Perchlorat behandelten Tier eine höhere Aktivität im Mark zu finden ist. Bei diesem Tier finden sich auch geringere Aktivitäten im Magen, Darm, Schilddrüse und keine J^{131} -Anreicherung in der Speicheldrüse. Die Aktivität der Leber verhält sich analog zum normalen Tier. Sie liegt bei beiden Tieren unterhalb der des Blutes. Durch diese Hemmung der Jodkonzentrierungsmechanismen und der dadurch bedingten stärkeren Ausscheidung von Jod durch die Niere kommt es zu einer erheblichen Jodverarmung des Gesamtorganismus. Der Mechanismus der Perchloratwirkung ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird eine kompetitive Hemmung des Jodids durch das Thyreostatikum diskutiert, die nur solange erfolgt, wie das Jod als Ion vorliegt. Im Gegensatz hierzu wird beim Mercaptoimidazol der Angriffspunkt in der zweiten Phase der Schilddrüsenhormonsynthese angenommen, der durch eine spezifische Enzymhemmung zustande kommen soll. Tiere, die 3 Stunden nach Radiojodgebe Methylmercaptoimidazol erhalten, zeigen daher in Schilddrüsen, Speicheldrüsen, Magen und Nierenmark einen hohen Radiojodgehalt. EICK-HOFF fand bei der Untersuchung der mit Radiojod angereicherten Schilddrüsen unterschiedliche Jodanreicherungen in

den Follikeln. Er schließt daraus auf einen Arbeits-
rythmus der Follikel im Sinne einer Arbeitsteilung
in der Schilddrüse.

Funktionsprüfungen der Schilddrüsenerkrankungen

Nicht nur in der Physiologie, sondern auch in der Pathophysiologie haben es die Untersuchungen mit Radiojod erlaubt, völlig neue Aspekte in der Schilddrüsenforschung zu eröffnen. Sie ermöglichen nicht nur die klinischen Standarddiagnosen Hyperthyreose, Euthyreose und Hypothyreose zu objektivieren, sondern gestatten darüber hinaus in bestimmten Verhältnissen weitere wichtigere Aufgliederungen der klinischen Krankheitsbilder. So sind z.B. der Grundumsatzbestimmung im Rahmen der Schilddrüsendiagnostik Grenzen gesetzt, da nicht nur die Schilddrüsenhormone, sondern auch entsprechende Mengen Nebennierenrindensteroiden und vielleicht auch die Steroide der Gonaden für den Grundumsatz mitbestimmend sind. So ergeben sich diagnostische Schwierigkeiten, wenn man die Höhe des Grundumsatzes als entscheidenden Faktor für die Schilddrüsenfunktion hinstellt bei den verschiedenen Krankheitsbildern wie

- 1) Phäocytchromen, Carcinomen, Leukosen, chronischen Infekten u.a., die mit einer extrathyreoidalen Grundumsatzsteigerung einhergehen;
- 2) Nephrosen, cerebralen Prozessen, Morbus Addison u.a., die mit einer extrathyreoidalen Grundumsatzsenkung einhergehen.

Weiter können die verschiedensten Krankheitsbilder eine Schilddrüsenerkrankung vortäuschen, z.B. Dystonie, Herz- und Kreislauferkrankungen, die durch eine gezielte Radiojoddagnostik beseitigt werden. Ein großer Teil dieser Schilddrüsenerkrankungen kann durch die Methoden des Radiojodstoffwechselstudiums überhaupt erst erkannt und zum Teil objektiviert werden.

I. Funktionsprüfungen der euthyreoten Schilddrüse

1. Euthyreote Kröpfe

Der Kropf ist eine vergrößerte Schilddrüse, die sowohl bei hypothyreoten, euthyreoten und hyperthyreoten Syndromen vorhanden sein kann. Klinisch unterscheidet man zwei Formen von Kropftypen : die diffusen und die ein- oder mehrknotigen Kröpfe. Sie können ohne Störung ihrer Stoffwechselfunktion einhergehen und werden als blande Kröpfe bezeichnet. In anderen Fällen können ein endemischer oder sporadischer Jodmangel, eine Entzündung, eine Störung des intrathyreoidalen Umsatzes usw. die Ursache eines euthyreoten Kropfes sein, ohne daß ein klinischer Anhalt für eine Hyper- oder Hypofunktion der Schilddrüse vorhanden ist, aber im Radiojodumsatz typische Abweichungen vom Normalen aufweisen, sich also durch funktionelle Eigenarten auszeichnen. Beide Kropfformen, die diffusen wie die knotigen, zeigen sowohl bei einer maximalen Speicherung von unter 55 % der eingeführten Radiojoddosis als auch darüber ein völlig gleichartiges Verhalten. Den Verlauf ihrer Jodaufnahme, ihre FBI und FBI¹³¹-Werte stimmen vollständig überein (KLEIN). Bei euthyreoten Strumen wird das Syndrom des butanolunlöslichen Jodproteids im Serum beobachtet. LAMBERG und HINTZE glauben, daß in manchen Fällen das Jod erst im Serum an Proteine gebunden wird. BECKERS und DE VISSCHER fanden in euthyreoten Strumen ein jodfreies Präthyreoglobulin, das in der normalen Schilddrüse nicht gefunden wird. Ebenso waren in den Strumen die jodierten Aminosäuren alteriert. Hieraus wird auf eine im Kropfgewebe reduzierte Jodthyrosin- und Hormonsynthese geschlossen. Beide Kröpfe verhalten sich, solange sie euthyreot sind, bezüglich ihres endogenen Jodstoffwechsels gleich. Die Entstehung der

Kröpfe, sowohl der diffusen als auch der knotigen, wird durch einen verstärkten Thyreotropinreiz hervorgerufen (GUINET), während bei den Knotenkröpfen noch ein bestimmter Gewebsfaktor hinzukommt (ZONDEK). Die Ursache dieses Thyreotropinreizes, sei es eine Jodfehlverwertungsstörung, ein relativer oder absoluter Jodmangel oder eine relative Insuffizienz der Hormonproduktion infolge erhöhten Bedarfs, steht zur Diskussion. Ihn auf homöostatische Ursachen zurückzuführen, wird bezweifelt (KLEIN), da trotz erhöhter Jodgier vieler Kröpfe die PBI-Werte in den meisten Fällen normal bleiben. Andererseits läßt sich durch Zufuhr von Schilddrüsenhormonen der Jodhunger der Thyreoidea reduzieren, ja bei langer Gabe ganz stillen (BANSI). Manchmal findet man bei euthyreoten Jodaviden Strumenträgern erhöhte PBI-Werte (CURTIS und SVENSSON). Sie können als Neigung zur Schilddrüsenüberfunktion gewertet werden. KLEIN und BANSI stellten fest, daß etwaige Disregulationen der Jodaviden euthyreoten Strumen nur zur Hyperthyreose tendieren. KLEIN bezeichnet sie als potentielle Hyperthyreosen. Ist die hyperplastische Thyreoidea erschöpft, kann sie in die regressive Phase, die mit Kolloidspeicherung und Cystenbildung einhergeht, übergehen und die Jodavidität nimmt ab. Man kann hier wieder normale Jodaufnahmewerte finden. Es kommt zu einer Störung des Schilddrüsengewebes, die zu einer Unterfunktion der Drüse führt, wenn die hypophysär gesteuerte Hyperplasie des noch funktionsfähigen, restlichen Parenchyms zur Kompensation nicht ausreicht.

2. Die sporadische Struma euthyreotica

Für das Auftreten der sporadischen Strumen wird der endogene Jodmangel verantwortlich gemacht. Verschiedene Autoren (CASSANO et al., STANBURY 1953) fanden bei vielen Strumenträgern eine vermehrte Nierenjodclearance. Der

dadurch entstehende Jodverlust wird für die Kropfsache gehalten. Darüber hinaus können angeborene Störungen der Hormonsynthese, die nicht einheitlicher Natur sind, Ursache einer Kropfbildung sein. Diese Störung kann sowohl in der Jodoxydation innerhalb der Schilddrüse als auch in einer gestörten Überführung der Vorstufen in das endgültige Hormon begründet sein. Von COURVOISIER et al. werden eine rezessive autosomale Genfixierung angenommen. KUSAKABE und MIYAKE sind der Meinung, daß die gestörte Dejodierung des Dijodtyrosins besonderen Anteil an der Kropfentstehung hat. HUTCHISON berichtet von einer Jodfehlverwertungsstörung, die sich nicht den vier bekannten Enzymdefekten der Schilddrüse (fehlende Jodination, fehlende organische Jodverbindung, fehlende Dijodtyrosinkopplung, fehlende Dehalogenisierung) zuordnen ließ. Allen 6 Patienten war eine gesteigerte Radiojodaufnahme in die Struma, hyperthyreote Werte für das proteingebundene Jod (PBJ^{131}) bei auffällig niederem butanolextrahierbarem Jod (PBJ^{131}) gemeinsam. Der Verfasser diskutiert eine abnorme Bindung der organischen Jodverbindungen an ein Schilddrüsenprotein und eine abweichende Proteolyse mit fehlender Einwirkungsmöglichkeit der intrathyreoidalen Dehalogenase auf die Jodtyrosine mit genetischer Determinierung. Da das Thyroxin in der Peripherie nicht in ausreichender Menge freigesetzt werden kann, kommt es durch gesteigerte Thyreotropinproduktion zum Kropf. Strumenträger haben eine erhöhte Jodavidität, einen erhöhten oder noch eben im Normalbereich liegenden 24/2-h-Geschwindigkeitsindex und eine normale 48-h- J^{131} -Serumgesamtaktivität. Auch erscheinen nicht hormonelle organische Jodverbindungen im Blut, wodurch es zu einer auffälligen Differenz zwischen PBJ und BEJ kommt. HORST bezeichnet die euthyreote sporadische Struma als voll kompensierte und deshalb nur schwer objektivierbare Fehlverwertung, die als ein

Mißverhältnis zwischen der J^{131} -Aufnahme und dem zirkulierenden Hormonjod besteht. Nimmt der normale bis niedrige Serumhormonjodspiegel beim sporadischen Strumenträger mit zunehmender Fehlverwertung des J^{131} ab, so kommt es zur Dekompensation.

3. Die endemische Jodmangelstruma euthyreotica

Ungefähr 200 Millionen Menschen leiden an einem endemischen Kropf. Kropfendemien sind an bestimmte geographische Bezirke gebunden (KÖNIG 1963). Während bei der sporadisch auftretenden Struma der endogene Jodmangel bzw. eine defekte Hormonsynthese im Vordergrund stehen, wird für die endemische Jodmangelstruma der exogene Jodmangel hervorgehoben. Unterschreitet die exogene Jodzufuhr eine bestimmte Minimalbedarfsgrenze, das sogenannte physiologische Jodminimum (KUTSCHERA-AICHBERGEN), das nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation bei 100 μ g / Tag liegt, dann versagen im Laufe der Zeit alle endogenen Kompensationsmaßnahmen zur Aufrechterhaltung einer Homöostase im Jodstoffwechsel. Einen Beweis für die Richtigkeit dieser Vorstellung erbrachte der Rückgang der Kropfhäufigkeit in der Schweiz und in Österreich durch systematische Prophylaxe mit kleinen Joddosen (KUTSCHERA-AICHBERGEN). Gleichzeitig können genetische und Stoffwechselfaktoren eine Rolle spielen. Bei einer systematischen Radiojodtestuntersuchung in den venezuelanischen Anden, die ein ausgesprochenes endemisches Kropfgebiet sind, waren die J^{131} -Aufnahmewerte stark erhöht (ROCHE, de VENANZI et al.). Die Durchschnittswerte der J^{131} -Speicherung in der Thyreoidea nach 48 Stunden beliefen sich auf 75 % bei Patienten mit Kröpfen und 68 % bei Patienten ohne Kröpfe. Bei Kindern fand man im Durchschnitt eine Speicherung von 79 %, während andere Autoren bei älteren Kröpfen etwas niedrigere Werte fanden. Die Erhöhung der Speicherung, die mit den Untersuchungen von STANBURY und RAINER übereinstimmen, wird

mit dem herrschenden starken Jodmangel in Zusammenhang gebracht. Das J^{131} des 48-h-Plasmas ist im allgemeinen normal und nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten erhöht. HAUSWALDT et al. beobachteten in 10 - 20 % bei klinisch eindeutig euthyreoten Strumaträgern aus dem endemischen Kropfgebiet Erhöhungen der 48-h-Plasmagesamtaktivität und des PBJ^{131} . Sie stimmen hierin mit den von LAMBERG (1965) gefundenen Werten überein. Vielfach weichen die Serumaktivitätswerte nicht vom Normalen ab und bestätigen so die Euthyreose. Untersuchungen u.a. von de VISSCHER et al. führten zur Vorstellung, daß beim exogenen Jodmangel unter vermehrtem Thyreotropinreiz das Jod im Organismus beschleunigt umgesetzt und auf diese Weise eine euthyreote Stoffwechsellage aufrechterhalten wird. YAMAZAKI et al. fanden im Vergleich mit Gesunden einen erhöhten Gehalt an J^{131} markiertem Monojodtyrosin in menschlich hyperaviden Strumen bei wechselndem Hormongehalt. KEIDERLING et al. stellten bei dem Vergleich eines Tierkollektivs aus dem endemischen Jodmangelgebiet mit einem solchen aus dem hinreichend mit Nahrungsjod versorgten Tiefland eine Erhöhung des radiojodmarkierten Monojodtyrosins und Thyroxins fest. Oft aber gehen die in den endemischen Kropfgebieten Europas auftretenden Kröpfe, wie durch klinische, röntgenologische und biologische Untersuchungen bestätigt werden konnte, auf eine Hypothyreose zurück (DIEZEL). Bei extremen Mangelzuständen bleibt die Jodisation hinter der Jodination zurück. Das einmal gespeicherte Jod wird nur langsam verarbeitet und wieder aus dem Blut abgegeben. Der Serumhormonjodspiegel ist fast immer erniedrigt. Die Adaption der Schilddrüse an die Jodmangelsituation geht mit einer Abweichung des Jodstoffwechsels von der Norm einher. Für die reduzierte Hormonleistung wird der Jodmangel verantwortlich gemacht (ERMANS et al. 1963). STANBURY fand bei einigen Fällen eine effektive Halbwertszeit - das ist die Zeit, die vergeht, bis das in der Schilddrüse vorhandene Jod auf die

Hälfte reduziert wird - bis zu 114 Tagen. Durch Hormonblockade mittels Methylmercaptoimidazol gelang es, das noch nicht in die organische Bindung übergeführte Jod aus der Schilddrüse auszuschütten und damit den Jodspiegel der Thyreoidea zu senken, was auf eine Jodfehlverwertung schließen läßt. MERTZ und SARKISSIAN haben die auf chronisch nutritivem Jodmangel beruhenden Funktionsänderungen der Schilddrüse in kompensierten, dekompenzierten Jodmangel, sowie in die Jodmangelhypothyreose eingeteilt. Ausschlaggebend ist das Verhalten der Serumkonzentration von PBJ^{131} und der Konversionsrate, d.h. das Verhältnis der PBJ^{131} -Konzentration im Serum zur Gesamtserum J^{131} -Aktivität jeweils 48-h- nach J^{131} -Gabe. Die Ergebnisse zeigen gleitende Übergänge von der normalen Schilddrüsenfunktion bis zur Jodmangelhypothyreose, bei der die für den Jodmangel typische Erhöhung der thyreoidalen Jodidgier verschwindet, bei der die Jodspeicherungswerte aber noch in den üblichen Normalbereich fallen (MERTZ).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der endemische Kropf euthyreot, aber auch mit Hypo- und Hyperthyreodismus verbunden sein kann. Von den gewöhnlichen Tests scheint die Bestimmung des Radio-PBJ ein ziemlich gutes Kriterium der Schilddrüsenfunktion zu sein, daß in den meisten Fällen zusammen mit dem klinischen Befund und dem PBJ den Funktionszustand klar macht (LAMBERG 1965). Die meisten Kropffälle können nach MUNNICH in folgende Gruppen eingeteilt werden :

- 1) Kropf hervorgerufen durch Jodmangel,
- 2) Kropf zurückzuführen auf Östrogene,
- 3) Kropf hervorgerufen durch Perchlorate und ähnliche Verbindungen,
- 4) Kropf zurückzuführen auf Jodfehlverwertung,
- 5) sogenannter sporadischer Kropf,
- 6) toxischer Kropf,
- 7) entzündlicher Kropf,
- 8) Tumor der Schilddrüse.

II. Die Funktionsprüfung der hyperthyreoten Schilddrüse

Die Hyperthyreose wird als eine Schilddrüsenerkrankung bezeichnet, bei der mindestens eines der von der Thyreoidea sezernierten Hormone im verstärkten Maße ausgeschieden wird. Das Geschlechtsverhältnis beträgt 1 : 5. Eine familiäre Disposition besteht in 25 % der Fälle.

Eine Einteilung der Hyperthyreosen hat für den Therapeuten eine gewisse Bedeutung. Bei der Struma diffusa parenchymatosa handelt es sich um eine gleichmäßige Drüsenwucherung, wobei das gesamte Parenchym an der erhöhten Hormonproduktion beteiligt ist. Bei der nodulären Struma mit Überfunktion kann z.B. die Beteiligung des nodulären und paranodulären Schilddrüsengewebes sehr unterschiedlich sein. Beim toxischen Adenom ist das Schilddrüsenparenchym nicht mehr an der Hormonsynthese beteiligt, und die ganze Hormonproduktion wird unabhängig von der hypophysären Stimulation vom Adenom autonom geleistet. Ebenso gibt es eine Schilddrüsenüberfunktion ohne Kropf. Unter Hyperthyreosis faciliata versteht man die künstliche Hyperthyreose. Sie entsteht durch Medikation von Schilddrüsenhormonen. Die exogene Hormonzufuhr bewirkt eine Ruhigstellung der gesamten Schilddrüse, die deshalb auch kein Jod mehr speichert und umsetzt. Das Krankheitsbild fällt bei Jodstoffwechselanalysen durch eine Diskrepanz zwischen hohem Hormonjodspiegel des Blutes und Depression des thyreoidalen Jodumsetzes auf. Da es sich bei den hyperthyreotischen Erscheinungsformen immer um eine Kombination, das Überwiegen oder Fehlen einzelner Symptome aus einem gesamtöglichen Spektrum von Krankheiten handelt, besteht kein Grund für die genaue klinische Unterscheidung zahlreicher Hyperthyreosearten (OBERDISSE). Hierbei gibt es monosymptomatische und polysymptomatische Erscheinungsformen in den verschiedenen Schweregraden - von der leichteren Hyperthyreose über die Thyreotoxikosen, dem Vollbasedow, den schweren Phasen des Präekomes bis zum thyreotoxi-

schen Koma. So ist z.B. von ABU HAYDAR auf eine hypertrophische Osteoarthropathie der Hände mit Trommelschlägelfingern und praetibialem Oedem aufmerksam gemacht worden. Die bei der Hyperthyreosedagnostik angewendeten Verfahren sind nach KLEIN (1965) das Zweiphasenstudium, das unter Umständen mit dem Suppressions-test kombiniert werden kann und vor allem die Bestimmung der Hormonphase, die besonders durch das PBJ^{131} nach 48 Stunden im Blut (Normalwert 0 - 0,25 % der Dosis pro Liter Serum (FRASER)), seltener durch die Konversionsrate nach 48 Stunden (Normalwert 40 - 85 % (GOOLDEN)) ermittelt werden kann. Bei den Funktionsprüfungen der hyperthyreoten Schilddrüse mit Radiojod werden die Überfunktionszustände also quantitativ erfaßt. Man kann sagen, daß sowohl die Jodidphase als auch die Hormonphase bei den ausgesprochenen Hyperthyreosen beschleunigt verläuft. Diese erhöhte Aufnahme wird sowohl durch die verstärkte Durchblutung der Thyreoidea und die Vermehrung ihres Parenchyms, der Follikel (NEUMANN), wobei die Follikelepithelien mehrschichtig und papillär gefaltet werden, als auch durch die Fähigkeit der hyperthyreoten Zelle, Jod in erhöhtem Maße aufzunehmen, hervorgerufen. NAVA und DE GROOT stellten fest, daß bei der Hyperthyreose die stärkste Jodaufnahmefähigkeit des Schilddrüsenproteins gefunden wird. Sehr oft aber überschneiden gerade 24- und 48-h-Werte der Hyperthyreosen sich mit den Werten der Euthyreosen. HORST fand in klinisch eindeutigen hyperthyreoten Fällen 22 % der 24-Stunden-Aufnahmemessungen und sogar 38 % der 48-Stunden-Aufnahmemessungen im euthyreoten Bereich liegend. In den USA fand man ähnliche Abweichungen der 24-Stundenwerte von über 25 % der Fälle (RUBENFELD et al.). Diese Fehlergebnisse werden heute von allen Autoren bestätigt (u.a. SCHUMACHER und FROST; KLEIN). Die Erklärung findet sich, wenn man die hohen Serumaktivitäten berücksichtigt, die im allgemeinen stark erhöht sind.

Der intrathyreoidale Jodumsatz ist also bei den Hyperthyreosen sehr beschleunigt. Dementsprechend ist die effektive Halbwertszeit der Schilddrüsenüberfunktion je nach Schwere auf 2 - 6 Tage verkürzt. Eine schwere Hyperthyreose ist daher bei der 24- bzw. 48-Stunden-Aufnahmemessung nicht mehr von der Normalfunktion abgrenzbar. Es empfiehlt sich daher in jedem Falle die Messung der prozentualen Jodaufnahme in den ersten Stunden nach Applikation. So werden je nach Klinik die 2-, 3-, 6- oder die 2- und 8 Stunden-Aufnahme als erste Messung bevorzugt. Die 2 - 8 Stundenwerte schwanken in den Mittelwerten zwischen 50 und 70 %. Die einzelnen Aufnahmemessungen haben eine wesentlich größere Streubreite. Aus dem mehr oder weniger steilen Absinken der prozentualen Speicherwerte nach 24 Stunden sind differentialdiagnostische Rückschlüsse gegenüber der euthyreoten Struma gegeben, die kein wesentliches Absinken dieser Werte erkennen läßt. Auch die Konversionsrate ist meist erhöht. Davon werden in der Literatur auch hiervon abweichende Fälle beschrieben. INGBAR et al. fanden bei etwa 33 % der Fälle von Hyperthyreosen ein normales PBJ^{131} , die VANNOTTI bei seinen Patienten durch eine Hyperfollikulinie hervorgerufen hält. JAHN hält den relativ normalen Verlauf der Jodidphase für ein Zeichen maximal stimulierter anderer endokriner Drüsen im Verlauf einer Überfunktion der Thyreoidea. Nur 4 von 78 Hyperthyreosen ließen bei KLEIN sowohl erhöhtes PBJ^{131} als auch eine beschleunigte Jodaufnahme mit einem Maximum nach 8 Stunden der Dosis vermissen. Der intrathyreoidale Jodumsatz war also in 95 % der Fälle vom Normalen zu unterscheiden. Auch BANSI schätzt die Fehlergebnisse der Radiojoddiagnostik bei Schilddrüsenüberfunktion auf 5 %. Feste Beziehungen zwischen Jodid- und Hormonphase lassen sich im einzelnen nicht nachweisen. Das PBJ^{131} steigt nicht prozentual mit der Höhe der J^{131} -Aufnahme in der Schilddrüse an, sondern zeigt ganz verschieden hohe Werte (KLEIN). Ein beschleunigter thyreoidaler Jodumsatz kann nicht nur durch

vermehrte Hormonproduktion bei Hyperthyreosen, sondern auch bei einem verkleinerten Jodpool, nach Strumektomie oder Radiojodtherapie, bei Euthyreosen zustande kommen. Bei sehr kleinem Jodreservoir verlassen trotz euthyreoter Drüsenfunktion infolge der hohen spezifischen Aktivität des Drüsengewebes mit normalen Mengen J^{127} im normalen Hormonverband pro Zeiteinheit so viele aktive Jodatome die Drüse, daß das Blut J^{131} bei normalem PBJ erhöht sein muß. Diese falschen, eine Hyperthyreose vortäuschenden Ergebnisse sind in einem Drittel der Fälle durch einen positiven Suppressionstest oder durch Messung des peripheren Jodhaushaltes erkennbar (KLEIN 1965). Auch die Grundumsatzwerte mit denen des PBJ¹³¹ in Beziehung zu bringen, ist schwierig. Es finden sich bei Kranken mit höchsten PBJ¹³¹-Werten nur mittelgradig erhöhte Grundumsätze und unter denen mit mäßig hohem oder sogar normalem PBJ¹³¹ viele mit Grundumsatzsteigerungen von über 50 % des Sollwertes. Es besteht keine Abhängigkeit der beiden Meßwerte voneinander. Demgegenüber besteht, wenn nicht gerade in jedem Einzelfall, so doch im statistischen Vergleich eine Abhängigkeit zwischen dem Sauerstoffverbrauch und dem PBJ-Gehalt des Blutes. Da der intrathyreoidale Jodumsatz erhöht ist und auch die im Blut kreisenden Schilddrüsenhormone, ist es verständlich, daß der Hormonumsatz in der Peripherie fast immer erhöht ist. Die Hormonumsatzwerte der Peripherie der Hyperthyreose zeigen eine Erhöhung ihrer Werte um das 2 - 6-fache gegenüber den Euthyreosen. Die Hormoninkretion ist dabei fast immer höher als der periphere Verbrauch. Die Regulation zwischen Hypophyse und Schilddrüse ist bei Thyreotoxikosen gestört (es tritt bei Bremsung der Adenohypophyse mit Trijodthyronin keine Senkung der Jodidaufnahme in der Thyreoidea ein). Von D'ANGELO wurde der Plasma-Thyreotropintiter in 5 Thyreotoxikosefällen vor und nach der Hypophysektomie untersucht. Während der TSH-Spiegel vor der Operation im Normalbereich lag, wurde nach der Operation kein TSH bei gleichbleibender

Schilddrüsenfunktion mehr im Blut festgestellt. Beim toxischen Adenom bremsst die autonome Hyperinkretion des solitären Knoten die thyreotrope Teilfunktion des Hypophysenvorderlappens so stark, daß der übrige Teil der Schilddrüse mangels endogener Impulse inaktiv wird. Das toxische Adenom kann kompensiert oder dekompenziert vorliegen, d.h. es kann eine normale bzw. eine gesteigerte Hormonproduktion haben. Klinisch läßt sich das toxische Adenom nur bei Schilddrüsenüberfunktionen mit Struma uninodosa ohne endokrine Ophthalmopathie vermuten (HORST). Seine Symptomatik entspricht sonst dem der diffusen Schilddrüsenüberfunktion. Es ist von der diffusen Schilddrüsenüberfunktion nur durch die Szintigraphie abzugrenzen, da sich die Radiojodwerte des Adenoms von denen der anderen Überfunktionszustände oft nicht unterscheiden. Doch finden sich beim toxischen Adenom im Zweiphasenstudium nicht mit der gleichen Treffsicherheit Radiojoddaten, die auf eine Überfunktion hinweisen. So versagt nach HORST et al. die 2-h-Aufnahme in 44 % der kompensierten toxischen Adenome und in 21 % der dekompenzierten toxischen Adenome, das 48-h-Serum dagegen nur in 27 % der kompensierten und in 7 % der dekompenzierten Adenome. Nach BAY verlaufen die kompensierten toxischen Adenome euthyreot und die dekompenzierten toxischen Adenome hyperthyreot. Die szintigraphische Differentialdiagnostik des autonomen Adenoms hat sich sowohl mit der Unterscheidung des kompensierten und dekompenzierten toxischen Adenoms, als auch mit der Abgrenzung von den nodulären nicht autonomen Hyperplasien mit gleichem J^{131} -Umsatz wie dem des umgebenden Schilddrüsenparenchyms und den warmen, ebenfalls nicht autonomen Adenomen, die aber einen gegenüber dem Schilddrüsenparenchym beschleunigten J^{131} -Umsatz aufweisen, zu befassen (HORST et al.).

Die folgende Abbildung nach HORST, RÖSLER, SCHNEIDER, HEINZEL und CONRAD :

Differentialdiagnostik, Therapie und Pathophysiologie des toxischen Adenoms, in G. HOFFMANN: Radioisotope in der Endokrinologie, Schettauer-Verlag, Stuttgart 1965, stellt die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale der vier aufgezählten Schilddrüsen dar.

	Szintigramm				2 Phasen J^{131} Funktionsstadium			
	vor	nach Ttn	nach TSH	"Leerlauf"	vor		nach TSH	
					2-h-Aufnahme	48-h-Serum	2-h-Aufnahme	48-h-Serum
Noduläre Hyperplasie					Normalfunktion	normal	↓	↓
Nicht autonomes Adenom				+	normal leicht erhöht	erhöht	↓	—
Kompensiertes tox. Adenom				+	normal oder erhöht	erhöht (normal)	↓	—
Dekompensiertes tox. Adenom				+	erhöht (normal)	erhöht	—	—

Differentialdiagnostik des warmen und heißen SD-Knotens.

Unter dem in dieser Abbildung erwähnten Leerlaufphänomen versteht man den intraadenomatösen J^{131} -Umsatz beim nicht autonomen, kompensierten und dekompenzierten Adenom, der so rasch erfolgen kann, daß bereits nach wenigen Tagen nach J^{131} -Gabe das Adenom als kalter Knoten gegenüber dem Parenchym im Szintigramm sichtbar wird.

Auch mit der Autoradiographie und der Fermenthistochemie kann hier der morphologische Nachweis der Überaktivität erbracht werden. Wie bei der Basedow Struma zeigt das hochaktive Follikelepithel beim toxischen Adenom eine be-

sondere Aktivität der Dehydrogenasen und der Phosphatasen. Gute Einblicke gibt die Radiojoddiagnostik dagegen auch in die mit Erfolg behandelten Hyperthyreosen, bei denen also eine Schilddrüsenüberfunktion vorlag und die danach auf Grund ihres klinischen Bildes als Euthyreosen anzusehen sind. Es konnte nachgewiesen werden, daß nach Verkleinerung des Hormonpools der Schilddrüse durch Radiojodbehandlung oder Operation die beschleunigte intrathyreoidale Umsatzgeschwindigkeit über Jahre bestehen bleibt (HORST, WERNER), obwohl die Radiojodaufnahme reduziert ist. HORST hat diese Gruppe als limitierte Schilddrüsenüberfunktion bezeichnet. Ob trotz anscheinender klinischer Euthyreose eine erhöhte Hypophysentätigkeit zurückgeblieben ist, steht zur Diskussion. Nach KLEIN (1965) lassen sich mit Hilfe der Jodisotopenverfahren 96 % und bei zusätzlicher Hormonjodanalyse 100 % aller Hyperthyreosen diagnostizieren.

III. Funktionsprüfungen der hypothyreoten Schilddrüse

Unter Hypothyreose versteht man im allgemeinen die Unfähigkeit der Thyreoidea, ihre Hormone in normalen Mengen für den Bedarf der Peripherie zu produzieren. Da für diesen Mangelzustand auch Faktoren, die außerhalb der Schilddrüse liegen, z.B. die Hypophyse, verantwortlich sein können und die absolute, von der Schilddrüse produzierte Menge des Hormons für die Entstehung der Krankheit nicht immer maßgebend ist, sollte man die Hypothyreose als einen Zustand definieren, bei dem der Bedarf des Gewebes an Schilddrüsenhormon nicht gedeckt ist (OBERDISSE). Eine Einteilung der verschiedenen Hypothyreosearten ist schwierig, da sowohl die pathologisch-anatomischen als auch die ätiologischen Faktoren nicht immer bekannt sind. Auch kommen oft Überschneidungen vor. Nach den Stoffwechseluntersuchungen über die vorliegenden Hormonstoffwechselstörungen läßt sich folgende Einteilung aufstellen :

- 1.) Primäre oder thyreogene Hypothyreosen :
hervorgerufen durch Schilddrüsenaplasie, Hypoplasie, Dystopie, Thyreoiditis, Malignom, exogene Faktoren, z.B. der chronische Jodmangel der zum endemischen Kropf führt, medikamentöse Behandlung und Jodfehlverwertung.
- 2.) Secundäre oder hypophysäre Hypothyreosen :
hervorgerufen durch Fehlen und Verminderung der Thyreotropinsekretion. Diese kann durch Schädigung des Hypophysenvorderlappens, z.B. beim Sheehan-Syndrom, des Hypothalamus, des Cerebrums oder Nebenniereninsuffizienz entstehen.

Bei den Unterfunktionszuständen können wir angeborene und erworbene unterscheiden. Alle Hypothyreosen führen in ihren stärksten Erscheinungen zum Myxoedem, dem Gegenstück der Basedow'schen Krankheit. Auch können bei normaler Produktion von Schilddrüsenhormon bei fehlendem oder mangelndem Ansprechen der Peripherie hypothyreote Zustände gefunden werden. Hierbei sind trotz Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels Jodination und Jodisation normal. Sowohl das primäre als auch das secundäre Myxoedem sind durch erniedrigte J^{131} -Aufnahmewerte gekennzeichnet. Dabei sind die Jodaufnahmewerte der primären als auch der secundären Hypothyreoseformen gleich stark erniedrigt. Die J^{131} -2-Stunden-aufnahmewerte liegen fast immer unter 10 %, die der 24- und 48-Stundenwerte unter 15 % der zugeführten Dosis. Das eiweiß-fällbare Gesamtserumjod liegt im oberen Bereich der Norm (MW 0,24 % HORST) bis weit oberhalb der Norm (über 0,27 % der zugeführten Dosis im Liter (SCHUMACHER und FROST), während die PBJ 131 -Werte von 0,08 % bis 0 % der Dosis pro Liter schwanken. Die beiden letzten Werte überschneiden sich mit denen von normalen Kontrollpersonen und sind daher nur im Rahmen einer umfassenden Untersuchung zu verwerten. Auch die J^{131} -Trijodthyroninaufnahme der Erythrocyten ist regelmäßig erniedrigt (HAMOLSKY et al.), ebenso die Clearance-werte, während die effektive Halbwertszeit verlängert und

teilweise nicht meßbar ist, da es in den ersten Tagen zu keinem Absinken der Jodspeicherwerte kommt. Von größter Bedeutung für die Erkennung und Beurteilung der Hypothyreosen ist die Bestimmung des eiweißgebundenen Plasmajods; 85 - 90 % der Hypothyreosen haben immer ein Hormonjod von unter 4 % (KLEIN, OBERDISSE). Die Werte des Hormonjods im engeren Sinne, des sogenannten BEJ, liegen aber immer tiefer als die des PBJ. Fälle von klinischer Hypothyreose mit normalen PBJ- und erniedrigten BEJ-Werten sind als Jodverwertungsstörungen zu erklären. Es werden abnorm jodhaltige Produkte von der Schilddrüse produziert, die zwar unter das PBJ fallen können, aber nicht stoffwechselaktiv sind. Ebenso kann die Zufuhr von anorganischem Jod bei erniedrigt bleibendem BEJ zu einem Ansteigen des PBJ führen (CHESKY et al.). Zur Klärung der Stoffwechsellage ist hierbei die BEJ-Analyse angebracht. Von dem stark erniedrigten extrathyreoidalen Hormonjod werden bei unverändertem extrathyreoidalem Hormonraum täglich nur 8 - 23 % Hormonjod bei Halbwertszeiten von 8 - 13 Tagen umgesetzt (STERLING und CHODOS). Es werden also nicht genügend Hormone produziert. Die Grundumsatzwerte sind so gut wie immer erniedrigt. Alle diese Ergebnisse sprechen eindeutig für die Reduktion der Schilddrüsentätigkeit. LIBERTHAL et al. haben festgestellt, daß der Serumgehalt der Apfelsäuredehydrogenase beim Myxoedem stark erhöht ist.

Die sekundäre, hypophysär bedingte Hypothyreose, für deren Ursache die verschiedenen Krankheitsbilder wie das Simmonds Sheehan Syndrom, granulomatöse Erkrankungen der Hypophyse (Tuberkulose, Lues), traumatische Veränderungen und Stoffwechselerkrankungen (Lipoidose, Hämochromatose) u.a. in Frage kommen, wird durch den Thyreotropintest erkannt (QUERIDO und STANBURY). Dieser ruft im Vergleich zum primären Myxoedem eine deutliche Vermehrung der Radiojodspeicherung hervor. Auch die Schilddrüsen clearance, die

Konversionsrate sowie das eiweißgebundene Jod und der Grundumsatz steigen in ähnlicher Weise an. Diese Steigerungen werden aber auch bei euthyreoten Personen gefunden. Daher überschneiden sich die Ergebnisse des Thyreotropin-testes der Euthyreoten mit niedriger Aufnahme mit denen mit hypophysärem Myxoedem mit relativ hoher Aufnahme. Ein positiver Ausfall des Testes hat in diesen Fällen keine Aussagekraft, während der negative Ausfall mit großer Wahrscheinlichkeit für eine primäre Schilddrüsenerkrankung spricht. Die Werte der Radiojodaufnahme sind bei hypophysärer Hypothyreose häufig höher als bei der primären thyreogenen, doch ist dieser Unterschied nicht sehr bedeutend. Auch der Grundumsatz ist beim sekundären im Vergleich zum primären Myxoedem nicht so stark erniedrigt. Das Mitbefallensein anderer endokriner Drüsen läßt ebenfalls an eine hypophysäre Genese denken. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Schilddrüsenfunktion beim primären Myxoedem stärker erniedrigt ist als beim sekundären Myxoedem. Die 2-h- J^{131} -Trijodthyroninaufnahme der Erythrocyten und die Werte des PBJ liegen bei beiden Gruppen im Unterfunktionsbereich (HAMOLSKY et al.). Zur Unterscheidung der beiden Schilddrüsenunterfunktionen kann man noch den Speichel- J^{131} -Test heranziehen (ERMANS, BASTENIE et al.), nach dem die Relation ($\log \frac{J^{131} \text{ saliv}}{PBJ^{131}}$) beim sekundären Myxoedem nach TSH-Injektion absinkt. Bei den Dystopien und Hypoplasien der Schilddrüse wird das J^{131} durch die geringen Parenchym-mengen sehr schnell aufgenommen und umgesetzt, so daß man für Stunden relativ hohe proteingebundene Serumjodwerte findet. Auch läßt sich die sekundäre Unterfunktion von Gesunden mit Jodexposition abgrenzen. Beide Zustände haben eine verminderte J^{131} -Aufnahme der Schilddrüse, die nach TSH-Belastung ansteigt. Die bei der sekundären Unterfunktion erniedrigten Werte der J^{131} -Trijodthyroninaufnahme der Erythrocyten, des eiweißgebundenen Plasmajods und des Hormonjods im engeren Sinne sind bei Jodexposition gesunder Personen normal (J^{131} -Ttn-Aufnahme) und vermehrt (PBJ) und normal (BEJ).

Ein weiteres Bild der Schilddrüsenunterfunktion ist durch Jodfehlverwertung bedingt. Es beruht auf dem Unvermögen der Thyreoides, das aufgenommene Jodid in die biologisch wirksamen Hormone Thyroxin und Trijodthyronin zu überführen und diese an den Kreislauf abzugeben. Die J^{131} -Aufnahme- und Umsatzwerte sind hierbei erhöht (STANBURY und HEDGE), wobei die Jodisation gegenüber der Jodination verlangsamt ist. In der Regel schließt sich der Jodkonzentration in der Schilddrüse sofort und vollkommen die Verarbeitung des Jodids zu Hormonjod an. Der Nachweis von in der Schilddrüse nicht umgesetzten J^{131} gelingt durch Gaben von KJ oder KSCN nach 2 - 24 Stunden nach der Gabe der J^{131} -Tracerdosis. Bei Gesunden stellt sich kein Abfall des J^{131} -Gehaltes der Schilddrüse ein, da die Jodisation bereits erfolgt ist. Dagegen wird bei Insuffizienz der Thyreoides innerhalb von 1 - 2 Stunden das J^{131} völlig aus der Schilddrüse vertrieben, da hier die Jodination verlangsamt bzw. aufgehoben ist. Durch papierchromatographische Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß in diesen Fällen die Schilddrüse jodhaltige Verbindungen abgibt, die biologisch nicht wirksam sind (HORST u.v. HARNACK). Bei der Schilddrüseninsuffizienz kommt es zu einer komplexen Calciumstoffwechselstörung mit Sklerosierung bestimmter Skelettabschnitte, sowie Hypercalcaemie und Nephrocalcinose, die auf einer erhöhten Vit. D Aktivität beruht. Diese erhöhte Vit. D Aktivität wird nach ROYER und MATHESU auf einen verlangsamten Abbau der Steroidkörper zurückgeführt. Ein Krankheitsbild, das häufig mit Schilddrüsenunterfunktion einhergeht, ist der Kretinismus. Der Begriff Kretinismus wird von den Angelsachsen auch als kongenitale Hypothyreose (sporadischer Kretinismus) bezeichnet. Hiernech ist der Kretinismus also gleichbedeutend mit kongenitaler Hypothyreose. Im Gegensatz dazu hatten COSTA et al. gezeigt, daß eine Schilddrüsenunterfunktion weder Ursache noch Bedingung noch eine regelmäßige Begleiterscheinung des endemischen

Kretinismus darstellt, sondern eine in der Kropfendemie vorkommende konstitutionelle Krankheit ist, die sich prinzipiell vom sporadischen Kretinismus unterscheidet. Folgende Veränderungen sind in der Reihenfolge ihrer diagnostischen Dignität nach KÖNIG (1962) als Kretinismussymptome aufzuführen :

1. Oligophrenie,
2. Skelettveränderungen,
3. Schwerhörigkeit bis Taubstummheit,
4. Kropf und andere direkte Zeichen einer Schilddrüsenunterfunktion (z.B. Myxoedem, verlängerte Sehnenreflexe, erniedrigtes PBJ usw.)

Die meisten Fälle von sporadischem Kretinismus sind mit einer Hypothyreose gekoppelt. JOSEPH et al. fanden von 178 zusammengestellten Fällen von Hormonsynthesestörungen bei 158 eine Schilddrüseninsuffizienz. Diese Schilddrüsenunterfunktion kann erst kurz nach der Geburt, in den ersten Lebensjahren oder erst in der Pubertät auftreten. Das histologische Bild des Kropfes, der bei sporadischem und endemischem Kretinismus als häufiges, aber nicht obligates Symptom beobachtet wird, ist gleich und uncharakteristisch. Ob der sporadische und endemische Kretinismus zwei verschiedene Krankheiten mit gemeinsamen Symptomen von Schilddrüsenmängeln sind, ist ungewiß. Der angeborene oder sporadische Kretinismus, der oft familiär auftritt, kann auf den verschiedenartigen Störungen des Hormonaufbaus und der Hormonverwertung beruhen und ist nicht auf einen einfachen exogenen Jodmangel zurückzuführen, was bei den meisten endemischen Kretins der Fall ist. Es ist aber bis heute nicht möglich gewesen, die Rolle der Vererbung beim endemischen Kretinismus auszuschließen. Die Jodevidität der Thyreoidea ist stets erhöht, dagegen ist das Verhalten des Kretins in der Hormonphase unterschiedlich. Entweder wird das aufgenommene Jodid im Hormonaufbau nicht verwertet oder

es bilden sich abnorme, biologisch nicht wirksame Eiweißverbindungen (HORST). Dabei ist das PBI¹³¹ oft erhöht. Auch werden Mono- und Dijodtyrosin im Blut gefunden, so daß eine Störung der Verbindung der Tyrosine zum Thyroxin vermutet wird. Es können alle Phasen der Hormonsynthese von der Aufnahme bis zur Freisetzung der Hormone gestört sein. Auch für den endemischen Kretinismus fand COSTA jodaffine Strumen mit Hormonsynthesestörung. Eine Insuffizienz der peripheren Gewebe bei normaler Hormonproduktion ist bis heute nicht erwiesen.

Thyreoiditiden

Wie jedes andere Gewebe im Körper, so kann auch die Schilddrüse von einer Entzündung befallen werden. Diese Entzündungen werden als Thyreoiditis bezeichnet, wenn sie vorher normal war und Strumitis, wenn sie bereits kropfig verändert sind. Sie können akut, subakut und chronisch verlaufen. Bei der chronischen Form unterscheidet man die eisenharte Riedelsche Struma von der lymphoiden Hashimoto-Struma.

Klassifizierung der Thyreoiditiden nach MEANS, De GROOT, STANBURY in : The Thyroid and Its Diseases. Ch.13. Mc.Graw-Hill Book Company, Inc. New York 1963.

- I. Akute eitrige Thyreoiditis.
- II. Subakute Thyreoiditis (De Quervain).
- III. Chronische Thyreoiditis.
 - a) Thyreoiditis Hashimoto,
 - b) Thyreoiditis Riedel.
- IV. Verschiedene Formen der Schilddrüsenentzündung oder -infiltration wie Sarkoidose, Tuberkulose, Amyloidose usw.

Die akute Thyreoiditis ist klinisch durch die diffuse Schwellung der Schilddrüse mit lokalem Spannungsgefühl, den umschriebenen Druckschmerz, die Heiserkeit und das Fieber

leicht zu diagnostizieren. Klinische Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose liegen im akuten Stadium meist nicht vor. Die Radiojodwerte sind im allgemeinen normal, doch werden häufig im Anfangsstadium verminderte J^{131} -Aufnahmewerte gefunden (VOLPE et al.). Das Serum PBI kann vorübergehend erhöht sein, wenn die Drüse plötzlich zu viel Hormon verliert (ASTWOOD et al.). Das gleiche gilt für die 48-h- J^{131} -Gesamtaktivität. Stimulierung durch TSH läßt die J^{131} -Speicherung der Schilddrüse in den ersten Monaten nicht steigen (LEWITUS). Nach Abklingen der Entzündung wird durch TSH-Injektion wieder eine Erhöhung der J^{131} -Aufnahme erreicht. Der Grundumsatz ist unter dem Einfluß des Fiebers erhöht. Manchmal bleibt eine dauernde Unterfunktion mit den ausgeprägten Zeichen des primären Myxoedem zurück (OBERDISSE). Auch Übergänge in Hyperthyreosen, subakute und chronische Formen der Schilddrüsenentzündung kommen vor.

Von der akuten Form kann man die subakute Thyreoiditis de Quervain, auch Riesenzellenthyreoiditis genannt, die auf einer Virusinfektion beruhen soll, abtrennen, jedoch nicht immer mit scharfer Grenze. Im Radiojodstudium sind die 2, 24- und 48-h- J^{131} -Aufnahmewerte der Schilddrüse stets erniedrigt, die 48-h- J^{131} -Gesamtaktivität normal. Durch TSH-Belastung kann man eine Steigerung der J^{131} -Aufnahme der Schilddrüse in den Normalbereich erzielen (CZERNIAK). Hierdurch läßt sich die akute Thyreoiditis von der subakuten abgrenzen. Nach Abklingen der Krankheit kann sich ein Vollmyxoedem herausbilden (HORST). Es kann auch eine Bindegewebsentwicklung in Gang kommen, die zu ähnlichen Veränderungen wie die Struma Riedel führt.

Zu den chronischen Entzündungsformen der Thyreoidea gehört die eisenharte Struma Riedel, deren Ursache unbekannt ist. Der chronische Entzündungsprozess führt mit der Zeit zu einem Ersatz des Parenchyms durch Narbengewebe. Sie geht im wesentlichen ohne Veränderungen des Jodhaushaltes einher, da oft Gewebspartien der Schilddrüse funktionstüchtig bleiben. Der Grundumsatz ist normal. Die Diagnose der Riedel-

schen Struma gegenüber der Struma maligna und der euthyreoten Struma ist auf Grund der teilweisen Funktionstüchtigkeit der Thyreoidea nicht durch den Radiojodtest, klinisch nur beschränkt möglich. Eine weitere chronische Entzündungsform der Thyreoidea, die Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto, die als schleichender Krankheitsprozess verläuft, wird in 90 - 100 % der Fälle bei Frauen zwischen dem 40. - 60. Lebensjahr angetroffen (KEMIGER). Die Struma ist diffus und verschieblich. Sie wird heute auf eine Antigen-Antikörperreaktion zurückgeführt, wobei Autoantikörper gegen das eigene Thyreoglobulin gebildet werden sollen. Nach HEDINGER ist das Auftreten von Autoantikörpern nur ein unspezifisches Begleitsymptom. Antigencharakter hat das Follikel epithel, wobei es bedeutungslos ist, ob die Epithelien zu einer normalen oder pathologisch veränderten Schilddrüse gehören (PASEYRO et al.). HUNG und WINSHIP haben eine Struma lymphomatosa bei Mutter und Kind festgestellt und auch bei zwei der gesunden Geschwister der Tochter zirkulierende Antikörper gefunden. Sie schließen auf einen genetischen Ursprung des Autoimmunisationsprozesses. Der Wert des Nachweises der Antikörper (z.B. durch Praecipitations-, Agglutinations-, Komplementbindungsreaktionen, Fluoreszenzmikroskopie und Immunelektrophorese) zur Diagnose der Struma Hashimoto wird vor allem dadurch eingeschränkt, da fast bei allen Schilddrüsenerkrankungen in verschieden hohem Prozentsatz Antikörper auftreten können (KEMIGER). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist beschleunigt und die Elektrophorese zeigt eine starke Vermehrung der γ Globuline. Grundumsatz und Radiojodtest liegen im Normalbereich. Da sich am Anfang manchmal Symptome einer vorübergehenden Hyperthyreose zeigen, können beide Werte an der oberen Grenze der Norm oder im hyperthyreotischen Bereich liegen. Später kann sich auch spontan eine Hypothyreose entwickeln, da der langsam dahinschwellende Prozess das Schilddrüsenparenchym zerstört. Eine Reaktion auf TSH fehlt. Die J^{131} -Serumwerte sind erhöht, während im Gegensatz hierzu die PBI-Werte niedrig oder erniedrigt sind. Eine partielle Insuffizienz der Jodisation wurde durch KJ bzw.

Thiocyanatbelastung nachgewiesen (MORGANS und TROTTER). Dies wäre eine Trennung von der sporadisch oder kompensierten euthyreoten Struma. Eine weitere Abgrenzung ist die der Struma lymphomatosa von der dekompensierten und kompensierten euthyreoten Jodfehlverwertungsstruma. Die beiden letztgenannten Patientengruppen scheiden intra-venös zugeführtes J^{131} -Dijodtyrosin in den ersten 24 Stunden erhöht oder vollständig aus (STANBURY et al. 1956). Da die Hashimoto Struma gut auf Röntgenstrahlen reagiert, kann auf einen operativen Eingriff bei richtiger Diagnose verzichtet werden. Bei CHESKY et al. waren in einem über 40 Jahre gesammelten Schilddrüsenmaterial 11 % der Hashimoto Strumen mit einem Carcinom assoziiert. Von WOOLNER et al. wurden in über 30 Jahren verschiedene Thyreoiditisformen gesammelt. In diesem Zeitraum stellten sie 108 Fälle von Thyreoiditis de Quervain, 605 Fälle von Struma lymphomatosa Hashimoto und 20 Fälle von eisenharter Struma Riedel fest.

Schilddrüsenmalignome

Auch heute noch kommen 70 - 85 % der Patienten, die an einem Schilddrüsenmalignom erkrankt sind, im inoperablen Zustand zur Untersuchung (EMRICH). Ihre klinische Symptomatik beginnt erst eindeutig zu werden, wenn die Geschwulst die Kapsel durchbricht und Beziehungen zur Nachbarschaft aufnimmt. In der Mehrzahl handelt es sich um Frauen im Klimakterium oder jenseits desselben (BECKER et al.). Die Diagnostik der malignen Strumen ist sowohl klinisch als auch laboratoriumstechnisch sehr schwierig, da ein großer Prozentsatz der Schilddrüsentumoren keine Änderung im Jodhaushalt aufweist. Gute Ergebnisse dagegen bringt das Szintigramm. Es kommt dem Ziel, eine Frühdiagnose zu ermöglichen, am nächsten. Von WALTHARD, RUSSEL et al., FRANKE und BÖRNER, KLEIN usw. wurden Einteilungsschemata für das Schilddrüsenmalignom angegeben. Einteilung der Schilddrüsen-

malignome und ihre prozentuale Häufigkeit in verschiedenen Ländern. Malignität von I nach III zunehmend, aus FRANKL und BÖRNER : Neuere Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie der Struma maligna, in: Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 309; Heft 3; S. 309; 1965.

	Deutschl. n=111	Frankr. n=233	U S A n=885	Schweiz n=143
I. Differenziertes Adeno-Carcinom oft Michtypen von a u. b u. solchen mit Hürtle Zellen (Onkozyten)				
a) vorwiegend papillär (Cystadenocarcinom)	6,0	25,0	61,1	5,6
b) vorwiegend follikulär, embryonal, fetal, einfach kolloidhaltig (Struma Langhans)	44,0	14,5	17,7	23,1
II. Undifferenziertes oder anaplastisches Carcinom				
a) Carcinoma solidum simplex (klein bis großzellig, gelegentlich mit Hürtle Zellen, Onkozyten)	37,0	56,0	21,2	21,6
b) kleinzellig				
c) großzellig				
III. Sarkome				
a) zellreiche Sarkome (spindel-, klein-, groß- u. polymorphzellig)	13,0	2,0	-	22,3
b) Zwischensubstanzreiche Sarkome (Fibro-, Myxo- u. Retothelsarkom)				
c) Lymphoblastome, Lymphosarkome (lymphatische Zellen), Retothelsarkom				
d) Hämangioendothel-Sarkom	-	-	-	3,7
	-	-	-	28,7

Nach SEIMACKA kommen metastatische Schilddrüsentumoren 10 mal häufiger vor als primäre Neoplasmen. Sie werden relativ selten diagnostiziert und werden in 99 % der Fälle erst bei der Autopsie gefunden. Nach einer Statistik der Amerikanischen Krebsgesellschaft ist die Struma maligna in den USA mit nur 0,4 % an den durch Neoplasmen verursachten Todesfällen beteiligt. In der Schweiz beträgt dieser Anteil 1,5 % (SLOAN und FRANTZ). Es ist möglich, daß das TSH eine wichtige Rolle in der Entstehung und dem Wachstum dieser Geschwülste spielt. So können Thyreostatica über eine Stimulierung der Hypophyse cancerogen wirken. Weiter kann es unter TSH-Gaben zu einer fortschreitenden Metastasierung einer Struma maligna kommen und es treten in der Schwangerschaft Rezidive auf. Auch die chronische Strumitis und vorausgegangene Bestrahlungen in der Nachbarschaft der Thyreoides vor allem in der Jugend werden als Ursachen angesehen. Das Schilddrüsenneoplasma tritt vor allem in der Altersgruppe nach dem 60. Lebensjahr auf. Folgende anamnestische Angaben und klinische Befunde sind für ein Schilddrüsenmalignom charakteristisch (FRANKE und BÖRNER).

- 1) Derber bis harter, meist einseitiger, nicht verschieblicher und nicht schmerzhafter Strumeknoten.
- 2) Plötzlich einsetzendes rasches Strumawachstum.
- 3) Seitliche Halsschmerzen, ausstrahlend in Ohr und Hinterkopfbereich (N. hypoglossus) ohne Schmerzen im Bereich der Schilddrüse.
- 4) Lymphknotenschwellung im Halsbereich.
- 5) Heiserkeit (N. recurrens).
- 6) Hornerisches Trias (N. sympaticus).
- 7) Einflußstauung.
- 8) Seltener Schmerzen in den Knochen, die durch Metastasen bedingt sind und rheumatischen Beschwerden ähnlich sein können oder Auftreten von Spontanfrakturen.
- 9) Durch den Tumor hervorgerufene unspezifische Allgemeinsymptome (Gewichtsabnahme, Müdigkeit).

Die Untersuchungen mit Radiojod ergeben meistens normale und manchmal erhöhte und erniedrigte Ergebnisse. Die Geschwülste, die verstärkt Radiojod speichern und deshalb mit Radiojod behandelt werden können, sind das maligne Papillom, das metastasierende Adenom und die wuchernde Struma Langhans. Die Bezeichnung metastasierendes Adenom, das noch verschiedene andere Namen hat, gibt Zeugnis von einer Konfliktsituation, die darin besteht, das die Bösartigkeit nicht so sehr an die morphologischen Merkmale als an die biologischen Eigenschaften der Tumorzellen gebunden ist (STUCKE). Je undifferenzierter eine Schilddrüsenkrebszelle ist, desto mehr hat sie die Fähigkeit, Jod zu speichern, verloren. Das gleiche gilt für die Metastasen. Während die differenzierten Adenocarcinome mehr oder weniger die Tätigkeit des normalen Gewebes ersetzen, sind die undifferenzierten Carcinome und die Sarkome dazu nicht in der Lage (LINDER und RUF). Nach EMRICH speichern bei den differenzierten Carcinomen 25 - 36 % der papillären und 69 - 75 % der follikulären Schilddrüsenneoplasmen Radiojod. Hypothyreosen kommen aber kaum vor, da das Stadium der vollständigen Schilddrüseninfiltration von Patienten selten überstanden wird (BANSI). Auch das Hormonjod weist gewöhnlich normale Werte auf. Ist jedoch ein größerer Teil der Thyreoidea durch den Tumor zerstört, findet bei gleichbleibender J^{131} -Aufnahme infolge des verkleinerten Jodreservoirs und des speziellen J^{131} -Umsetzes des differenzierten neoplastischen Gewebes häufig eine beschleunigte Hormonbildung statt, was sich in der Erhöhung des PBI^{131} -Wertes bemerkbar macht (REYNOLDS et al.). Durch TSH-Injektion kann die Jodavidität besonders der Metastasen gesteigert werden, doch wird hierdurch ein Reiz auf das Tumorstoffwechsel ausübt. Grundumsatzsteigerungen sind durch den abnormen Tumorstoffwechsel bedingt. Nach MALAMOS et al. schwemmt das entartete neoplastische Schilddrüsen Gewebe einerseits Thyreoglobulin in die Blutbahn aus, und andererseits wird das aufgenommene Jod zu unphysiologischen en

Monojodtyrosin reichen Jodprotein metabolisiert. Die Fähigkeit, genügend T_3 und T_4 im Verhältnis zur aufgenommenen Jodmenge zu synthetisieren, ist offensichtlich der carcinomatösen Schilddrüse verloren gegangen. War die Fraktion T_4 im Serum vernichtet, so ließ sich T_3 vermehrt im Serum nachweisen. ROBINS et al. fanden bei mehr als der Hälfte von 23 Schilddrüsencarcinompatienten eine von den sonst typischen Jodverbindungen abweichende J^{131} -haltige Verbindung, die u.a. aus dem Monojod-, Dijodtyrosin und Thyroxin bestand und bei der Elektrophorese mit den Albuminen wandert. HORST fand diese Beobachtung bestätigt. Am pathologischen Institut der Universität Heidelberg wurden von 121869 Biopsiepräparaten der letzten 10 Jahre in 1212 Fällen eine Struma kolloides nodosa, 171 Fälle von Morbus Basedow, 30 Fälle von Thyreoiditis, 80 gutartige Schilddrüsengeschwülste und 156 bösartige Schilddrüsentumore festgestellt (DIEZEL).

Die endokrine Ophthalmopathie

Unter endokriner Ophthalmopathie versteht man eine mit einer Schilddrüsenstörung verlaufende Krankheit, die durch vermehrte Sekretion des TSH, welches auf das diesem gegenüber besonders empfindliche peri- und retrobulbäre Gewebe einwirkt, hervorgerufen wird (CANADELL und BARAQUER). Der Mechanismus, der die Augenveränderungen hervorruft, ist noch nicht vollständig geklärt (PIMSTONE). Gegen die direkte Abhängigkeit einer vermehrten Schilddrüsenhormonsekretion spricht die klinische Beobachtung, daß ein endokriner Exophthalmus sowohl mit und ohne als auch vor und nach Hyperthyreose auftreten kann (BROSCHMANN). Man glaubt neuerdings, daß der Exophthalmus nicht durch Thyreotropinreiz hervorgerufen wird, sondern eher durch eine spezielle Exophthalmus produzierende Substanz (SCHWARZ et al.). Der Exophthalmus produzierende Faktor (EPF) wurde noch nicht identifiziert (HORSTER und KLEIN). Gesichert erscheint, daß er in allen

Hypophysenvorderlappenextraktionen enthalten und dem TSH verwandt, aber nicht mit ihm identisch ist (WEGELINS). So unterscheiden sich TSH und EPF z.B. in Sedimentationskonstante und Molekulargewicht (BRUNISH et al.). Während EPF nicht in allen TSH-haltigen Seren gefunden wird (PIMSTONE), ist TSH stets im Serum, das EPF enthält, vorhanden. Auch das LATS (Long Acting Thyroid Stimulator) ist nicht mit dem EPF identisch (MC. KENZIE), da es sich auch im Serum von Normalpersonen befindet. EPF ist nur bei endokrinen Ophthalmopathien regelmäßig nachzuweisen (MC. GILL). Die klinischen Symptome bestehen im Exophthalmus mit Lid-schwellungen, peri-, intra- und extraoculären Oedemen, Bindehaut-, Hornhautaffektionen, Augenmuskellähmungen, Sehnervatrophien und Sekundärglaukom. HORSTER und KLEIN konnten durch einen biologischen Test am Karpfen (SCHWARZ et al.) (es werden auch Goldfische (WERNZE et al.) und Fundulusarten verwendet) (DOBINS et al.) bestätigen, daß im Serum endokriner Ophthalmopathien immer der biochemisch noch nicht identifizierte EPF nachzuweisen ist, und daß kein Zusammenhang zwischen der Aktivität dieses Faktors und dem Ausmaß von Hormonproduktionen und intrathyreoidalem Jodumsatz sowie Grad des Exophthalmus besteht. Schließlich haben SCHWARZ et al. einen Enophthalmus produzierenden Faktor gefunden, der fähig ist, den Effekt von EPF bei Tieren zu hemmen. Die endokrine Ophthalmopathie kann einseitig und beiderseitig, benigne und maligne auftreten. Bösartig im klinischen Sinn wird der Exophthalmus erst, wenn wesentliche Komplikationen wie z.B. Chemosis der Bindehaut, mangelnder Lidschluß u.a. zur hochgradigen Protusio hinzukommen. Zusammenhänge zwischen den Schweregraden der Augenbefunde und der Größe der Stoffwechselstörungen bestehen nicht (KLEIN), doch finden sich charakteristische Änderungen des J^{131} -Umsatzes der Thyreoidea, die mit teilweiser klinischer Euthyreose oder Hyperthyreose oder aber auch mit einer Hypothyreose, die hierbei so gut wie nie vorkommt, einhergehen. Oft sieht man sie nach erfolgter

Schilddrüsenresektion oder nach Behandlung mit Radiojod. Ihr Auftreten oder ihre Verschlimmerung ist umso wahrscheinlicher, je abrupter ihr Umschlag von der Hyper- zur Hypothyreose erfolgt (OBERDISSE). Tritt sie in einer Hyperthyreose auf, so finden sich die typischen Jodstoffwechseleränderungen. In euthyreoter Form findet man sie spontan oder nach Schilddrüsenbehandlung (HORST und ULLRICH). Der Jodumsatz ist dabei meistens erhöht. Die 48-h-J¹³¹-Gesamtaktivität liegt fast immer über 0,5 %, wobei die einseitige endokrine Ophthalmopathie einen geringeren Jodumsatz aufweist, als die beiderseitige Form. Ebenfalls ist der 48/2 Geschwindigkeitsindex erhöht, was auf eine schnellere J¹³¹-Aufnahme in den ersten zwei Stunden zurückzuführen ist (HORST). Trotzdem bleibt in zahlreichen Fällen auch bei eindeutiger Progredienz des Prozesses der PBI-Wert und der periphere Hormonumsatz normal. Die euthyreotischen endokrinen Ophthalmopathien zeigen normale 24-h-J¹³¹-Aufnahmewerte, während bei den mit einer Schilddrüsenüberfunktion einhergehenden Fällen die 24-h-J¹³¹-Aufnahmewerte erhöht sind. Nach KLEIN ist sowohl den hyperthyreoten als auch den euthyreoten Formen eine Beschleunigung des thyreoidalen Jodumsatzes gemeinsam, die indessen bei 30 % der endokrinen Ophthalmopathie nur eine normale Hormonproduktion unterhält. Die Ursache ist eine Störung der Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen, welche nicht bekannt ist. Ein Zeichen für die endokrine Erkrankung ist die Feststellung, daß die Patienten nicht auf eine TSH-Belastung ansprechen (WERNER, HORST), was auf eine maximale Stimulierung der Drüse durch die Hypophysenvorderlappenhormone gedeutet wird (KLEIN). Die augenärztliche Diagnostik, allgemeine Durchuntersuchung und Grundumsatzbestimmung ergaben nur in 35 - 50 % der Fälle eine sichere Entscheidung, die HORST mit Hilfe des Radiojods bei 217 ausgewerteten Patienten auf 100 % steigern konnte. Auch der Suppressions-test fällt bei der euthyreoten endokrinen Ophthalmopathie

negativ aus, so daß im Zweifelsfall der T_3^{131} in vitro Test die Stoffwechselsituation klären kann.

Die limitierte Schilddrüsenüberfunktion

Ähnliche Ergebnisse wie bei der euthyreoten endokrinen Ophthalmopathie werden bei den Personen, die wegen Schilddrüsenüberfunktion mit Erfolg behandelt wurden, festgestellt. Der durch Operation oder Bestrahlung verkleinerte Jodraum weist noch charakteristische Veränderungen auf, da der intrathyreoidale J^{131} -Jodumsatz beschleunigt ist, was sich in der PBI^{131} -Erhöhung bemerkbar macht. Auch eine J^{131} -Aufnahmeerhöhung durch die Thyreoidea fehlt, da das restliche Schilddrüsenparenchym maximal stimuliert ist. Die J^{131} -Ttn-Aufnahme der Erythrocyten liegt im Bereich der Norm (HAMOLSKY et al.).

Das kompensierte toxische Adenom

Ist die vom toxischen Adenom, das in 14 % (Zürich) - 32 % (Hamburg) der Fälle mit Schilddrüsenüberfunktion vorkommt (HORST et al.), produzierte Hormonmenge geringer als der Bedarf der Peripherie, so bleibt ein Teil des Schilddrüsenparenchyms in Funktion. HORST spricht in diesem Fall vom kompensierten toxischen Adenom. Die hierbei gering erhöhten Jodumsätze (die 48-h-Serumwerte liegen bei 0,5 % der zugeführten Dosis pro Liter Serum) können auf den erhöhten Umsatz des Adenomgewebes zurückgeführt werden. Die selektive Messung der effektiven J^{131} -Halbwertszeit des Knotens ergibt im Vergleich zum Schilddrüsenparenchym eine geringere Halbwertszeit. Das kompensierte toxische Adenom kann in das dekomensierte toxische Adenom übergehen. Hierbei erhöht sich das proteingebundene J^{131} im 48-h-Serum auf über 1 % der zugeführten Dosis/l Serum. Histologisch handelt es sich um follikuläre, embryonale, trabekuläre und papilläre Adenome (HORST et al.).

Maskierte Schilddrüsenüber- und -unterfunktion

Unter maskierter Schilddrüsenüberfunktion versteht man Krankheitsbilder, bei denen das klinische Bild und der Grundumsatz euthyreot sind, pathogenetisch aber durch Erhöhung der J^{131} -Aufnahmewerte, der 48-h- J^{131} - und der PBI-Werte, eine deutliche Schilddrüsenüberfunktion besteht und die den Kliniker ohne Radiojodtest, z.B. an eine Nebenniereninsuffizienz oder Kardiopathien denken lassen. Ebenfalls gibt es eine maskierte Schilddrüsenunterfunktion. Folgende Tabelle kann unter Berücksichtigung der Fehlermöglichkeiten zur Diagnose herangezogen werden.

Diagnose	Grundumsatz	proteingeb. Jod	Radiojod-aufnahme
Normal	↔	↔	↔
blande euthyreote Kröpfe	↔	↔	↔ (↑)
sporadische Struma euthyreotica	↔	↔ ↓	↑
endemische euthyr. Jodmangelstruma	↔	↔ ↓	↑
dekompensiertes toxisches Adenom	↔	↔ ↑	↑
prim. und sekund. Myxoedem	↓	↑	↓
akute Thyreoiditis	↑	↔ (↑)	↔ (↓)
subakute Thyreoiditis	↔	↔	↓
Riedelsche Struma	↔	↔	↔
Thyreoiditis lymph. Hashimoto	↔ (↑)	↔ ↓	↔ (↑)
Lim.Schilddrüsen-überfunktion	↑	↑	↔ (↑↓)

normal = $\longleftrightarrow$ erhöht = $\uparrow$ erniedrigt = $\downarrow$
 selten erhöht oder erniedrigt = $(\uparrow \downarrow)$
 normal bis erhöht = $\text{---} \uparrow$
 normal bis erniedrigt = $\text{---} \downarrow$

Das Kropf-Taubheits-Syndrom (PENDRED)

Das Zusammentreffen von sporadischem Kropf und angeborener Taubheit wurde erstmals 1896 von PENDRED beobachtet. Seitdem sind ungefähr 240 einschlägige Fälle veröffentlicht worden. (NIELSON). Auf Grund eines genetisch bedingten Enzymdefektes (Peroxydasemangel) ist die Schilddrüse nur imstande, Jod aus dem Kreislauf aufzunehmen und anzureichern, dagegen ist die Überführung des anorganischen Jods in biologisch aktive Hormonverbindung partiell blockiert (TROTTER). Der Jodspeichertest zeigt normale oder erhöhte Werte (WITTIG). Der Thyroxinmangel im Blut löst einen Rückkopplungsmechanismus aus, die gesteigerte Produktion von thyreotropem Hormon, der zu einer kompensatorischen Hyperplasie der Schilddrüse führt. So lange auf diese Weise die Jodfehlverwertung ausgeglichen werden kann, verläuft die geistige, körperliche und sexuelle Entwicklung normal; bricht der Kompensationsmechanismus während der Wachstumsperiode zusammen, so kann sich ein Spät-kretinismus entwickeln.

Einfluß extrathyreoidaler Erkrankungen auf den Jodstoffwechsel

Da die endokrinen Drüsen die verschiedensten Stoffwechselbeziehungen haben, kann der Jodstoffwechsel und damit die Schilddrüsenfunktion auch bei extrathyreoidalen Erkrankungen verändert sein.

Nephrosen: Die 2-h- und die 24-h-Werte der J^{131} -Speicherung der Schilddrüse sind bei diesem Krankheitsbild normal oder erhöht, während das inaktive Serumjod im Blut fast immer erniedrigt ist (CRAUCHAUD et al.). Diese Erniedrigung wird

durch den hohen Eiweißverlust durch die Niere geklärt. Die Schilddrüse versucht diesen Hormonverlust durch erhöhte TSH-Stimulation wieder auszugleichen. Der Hormonumsatz in der Peripherie kann sowohl normal als auch erniedrigt oder erhöht sein (HORST). Der Grundumsatz ist gewöhnlich erniedrigt (VANNOTTI).

Lebererkrankungen: Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Körpers. Jodstoffwechselveränderungen bei Lebererkrankungen bleiben daher erklärlich. Beim Verschlußikterus sind die Gallenwege verstopft. Die in den Darm abfließenden Hormone gehen ins Blut über. Das PBI kann erhöht sein (VANNOTTI). Die gleiche Erhöhung wurde bei Hepatitis gefunden (KYDD und MAN), während andererseits normale Werte vorhanden sind. Die J^{131} -Aufnahme der Schilddrüse soll herabgesetzt sein, ebenfalls der intrathyreoidale Jodumsatz, was VANNOTTI auf die Verringerung der TSH-Sekretion durch den HVL auf Grund des erhöhten PBI homöostatisch erklärt. Bei der Lebercirrhose dagegen sind die J^{131} -Aufnahmewerte normal bis erhöht, ebenfalls der intrathyreoidale Jodumsatz, während die PBI-Werte des Blutes normal bis herabgesetzt sind (SHIPLEY und CHUDZIK). Auch diese Zusammenhänge zwischen erhöhter Radiojodaufnahme und erniedrigtem PBI können durch Homöostase erklärt werden. Die J^{131} -Ttn-Aufnahme bei Lebererkrankungen fand HAMOLSKY häufig erhöht, während VANNOTTI bei der Hepatitis keine Stoffwechselerhöhung feststellte, was er auf eine erhöhte Bindungsfähigkeit der Eiweißkörper im Blute bei dieser Krankheit zurückführte.

Schwangerschaft: Bei Schwangeren wird häufig eine Anschwellung der Thyreoidea festgestellt. Bei der Untersuchung mit Radiojod findet man oft hyperthyreote Werte der J^{131} -Aufnahme der Schilddrüse. Ab 3. Schwangerschaftsmonat sind die PBI-Werte des Blutes deutlich erhöht, während die J^{131} -Trijodthyroninaufnahme der Erythrocyten regelmäßig er-

erniedrigt ist. Bleiben diese Abweichungen aus, so tritt nach Ansicht dieser Autoren eine erhöhte Abortneigung auf. Für die Erhöhung des Hormonjods im Blute wird die erhöhte Bindungsfähigkeit der Inter- α -Eiweißfraktion verantwortlich gemacht (TANAKA und STARR), die eine Überschwemmung des Foeten mit Schilddrüsenhormonen verhindert, da dessen eigene Tätigkeit mit dem 3. Monat beginnt. Der erhöhten Thyroxinbindungskapazität liegt wahrscheinlich eine Vermehrung des TBG zugrunde (DOWLING et al.). Zwischen den Corticosteroiden im Plasma und dem eiweißgebundenen Jod besteht eine weitgehende Parallelität. Diese Hormone zeigen in der Schwangerschaft und nach exogener Zufuhr von Oestrogenen einen Anstieg, ohne daß Zeichen eines Hyperkortismus oder einer Hyperthyreose sich einstellen. Bei Zufuhr von androgenen Hormonen kommt es zum Absinken des Plasmaspiegels, ohne daß die klinischen Symptome der Unterfunktion auftreten (KOPETZ et al.). Eine Bestimmung der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft mit radioaktiven T_3 wurde von TENZEL et al. durchgeführt. Diese Methode bietet den Vorteil, daß die Versuchsperson nicht mit radioaktivem Material in Berührung kommt, da die Aufnahmefähigkeit der Erythrocyten für Trijodthyronin in vitro beobachtet werden kann.

Grundumsatzerhöhung und -erniedrigung bei extrathyreoidalen Erkrankungen

Bei einer Reihe von Erkrankungen finden wir eine Erhöhung (z.B. Leukämie, Fieber, Stress) bzw. Erniedrigung des Grundumsatzes (Addison, Nephrose), ohne daß die Schilddrüse in Mitleidenschaft gezogen ist. Die Ergebnisse des Zweiphasenstudiums sind normal, dagegen sind die Werte der 3. Phase, des peripheren Hormonabbaus, erhöht (STERLING).

Jodstoffwechselveränderungen durch endokrine Erkrankungen

Im allgemeinen sind die J^{131} -Aufnahme- und Umsatzwerte der meisten extrathyreoidalen Endokrinopathien wie das Cushing Syndrom, Morbus Addison, Diabetes mellitus nur wenig verändert (FELTS et al.). Die 48-h- J^{131} -Aufnahmewerte können aber an der oberen (Hypogonadismus, Mongolismus) und an der unteren Grenze liegen (ADDISON, CUSHING). Ein diagnostischer Hinweis sind die fast bei allen Endokrinopathien gefundenen erniedrigten Werte des 48/2-h-Geschwindigkeitindex. Die Erklärung hierfür steht zur Diskussion. Über die Jodstoffwechselveränderungen bei anderen extrathyreoidalen Krankheiten liegen die widerspruchsvollsten Ergebnisse vor.

Schlußbetrachtung

Da die Schilddrüse das primäre Organ im Zentrum des endogenen Jodhaushaltes ist, nehmen die Jodstoffwechseluntersuchungen zur Funktionseinschätzung der Thyreoidea den bedeutendsten Platz ein. Durch die Einführung des Radiojods und der chemischen Hormonanalyse ist es in den letzten Jahren zu einer Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten gekommen, die die klinische Beurteilung bedeutend ergänzt. Jedes dieser beiden Verfahren hat für sich alleine schon eine größere diagnostische Treffsicherheit als mehrere Grundumsatzbestimmungen (KLEIN, HORST). Während früher der Funktionsstatus der Schilddrüse auf Grund der Inspektion, Palpation, Auskultation und der Grundumsatz- und Cholesterinbestimmung erhoben wurde, ist heute ein guter Einblick in den Jodstoffwechsel der Schilddrüse mit dem dazugehörigen Abbau in der Peripherie möglich. Alle die aufgeführten Untersuchungsmethoden ergänzen sich. Sie können aber zusammen für die klinischen Routineverfahren kaum bewertet werden. Die geeigneten Methoden können je nach dem

Krankheitsbild unter einem bestimmten Gesichtspunkt zusammengestellt und ausgewertet werden. Die chemische Bestimmung des eiweißgebundenen Jods sowie der kombinierte Zweiphasen-Radiojodtest, der die Jodid- und Hormonphase bestimmt, sowie die Ergänzung zum Dreiphasentest besitzen nach den Ergebnissen vieler Autoren eine Treffsicherheit von 80 - 90 %, die bei einem großen Teil der Krankheitsbilder sicher noch höher liegt. Die Messung des Grundumsatzes hat den Vorteil, daß sie beliebig oft wiederholt werden kann und damit ist das Risiko der Fehlermessung der einmaligen Messung verringert. Trotzdem liegt die Treffsicherheit der im allgemeinen durchgeführten Grundumsatzmessung für Schilddrüsenerkrankungen bei etwa 60 %. Mit der Einführung des Jod¹³² ist heute auch eine mehrmalige Messung in kürzeren Abständen möglich. Die größten Fehlermöglichkeiten der klinischen Diagnose liegen bei den häufig vorkommenden hyperthyroiden, maskierten, Grenz- und atypischen Fällen. Hier hat das Radiojod große Einblicke und verhältnismäßig gute Abgrenzungsmöglichkeiten der verschiedenen Krankheitsbilder gebracht. Die Cholesterinbestimmung und der Kreatin-Toleranz-Test weisen nicht die hohe Treffsicherheit der genannten Untersuchungsmethode auf. Sie haben daher nur noch unterstützende Bedeutung. Ein hoher Wert kommt ihnen dagegen bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes zu, wenn sie vorher pathologische Werte ergeben haben. Die Hoffnungen, die man auf die Diagnostik der Schilddrüsentumoren mittels Radiojodspeicherung gesetzt hat, sind nicht erfüllt worden.

L e b e n s l a u f

Meine Heimat ist das Ruhrgebiet. Am 22.6.1939 wurde ich in Duisburg-Hamborn als erstes von zwei Kindern des Dr. phil. Martin Strey und seiner Ehefrau Hiltrud, geb. Buschmann, geboren. Kurz nach Ausbruch des 2. Weltkrieges zogen wir nach Bromberg/Westpreußen. 1944 flüchteten wir nach Soest in Westfalen, wo ich zwei Jahre später eingeschult wurde. 1948 kehrten wir nach Oberhausen, der Heimat meiner Mutter, zurück. 1950 trat ich in das Leibniz-Gymnasium in Duisburg-Hamborn ein, wo ich die neusprachliche Abteilung besuchte. Nach 9-jähriger Schulzeit bestand ich hier im Jahre 1959 das Abitur. Die ersten zwei Semester studierte ich in Freiburg, wo ich 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. 1961 bestand ich in Mainz das Physikum. Nach weiteren sechs Semestern legte ich im Wintersemester 1964/65 in Hamburg das Staatsexamen ab.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des St. Josef-Hospitals in Oberhausen-Sterkrade tätig.

L i t e r a t u r a n g a b e

- Abu Haydar, N.: J.clin.Endocr. 23; 215; 1963
- Albright, E.C.; Larson, F.C.; Deiss, W.P.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 84; 240; 1953
- Albright, E.C.; Larson, F.C.; Tomita, K.; Iardy, F.A.: Endocr. 59; 252; 1956
- Alexander, N.M.: Anal.Biochem. 4; 341; 1962
- Altenbrunn, H.J.: Zentralblatt für Chirurgie 1257; 90; 1965
Heft 27a, Sonderheft
- Arnot, D.C.; Emery, E.E.; Fraser, R.; Hobson, Q.J.G.: Lancet II; 460; 1949
- Astwood, E.B.; Cassidy, C.E.; Raben, M.S.; Astwood, S.M.: Ciba foundation colloquia on Endocrinology XI 95
J.&A.Churchill Ltd., London 1957
- Aub, Dubois, Harris: zitiert nach Klein, E., 1960
- Bakke, J.N.; Lawrence, M.; Roy, S.: J.clin.Endocr. 22; 352; 1962
- Bansi, H.W.: Handbuch der inneren Medizin Bd.VII; S. 457;
Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1955
in: Schwiegk, H.; Turba, F. S.576, Künstliche radio-
aktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und
Therapie, Bd.II, Berlin, Göttingen, Heidelberg,
Springer-Verlag 1961
Dtsch.Med.Wschr. 90, 2089, 1965
in: Klein, E. S. 52, Schilddrüse und Körperperipherie,
Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1964
- Basedow, K.von: zitiert nach Klein, E., Der endogene Jodhaus-
halt des Menschen und seine Störungen, Thieme-
Verlag, Stuttgart 1960
- Baumann, E.: Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische
Chemie, 21; 319; 1895
- Bay, V.; in Klein, E.: S. 167, Schilddrüsenhormone und Körnerperi-
pherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-
Verlag 1964
- Becker, Th.; Correns, H.J.; Schmidt, V.: Zentralblatt für Chirurgie
1280; 90; 1965; Heft 26a, Sonderheft
- Becker, F.O.; Economou, P.G.; Schwarz, Th.B.: Ann.intern.Med.
58; 877; 1963

- Beckers,C.; de Visscher,M.: J.clin.Endocr. 23; 149; 1963
- Bennhold,H.:Triangel 6; 98; 1963
- Béraud,T.: Schweiz.med.Wschr. 90; 1340; 1960
- Berson,S.A.; Yalow,R.S.; Sorrentino,J.; Roswit,B.: J.clin.
Invest 31; 141; 1952
- Billion,H.; Kühne,P.: Zeitschr. f. klin. Med. 152; 411; 1954
- Block,R.J.; Werner,S.C.; Maudl,R.H.; Row,V.V.; Radichevich,J.:
Arch.Biochem. 88; 98; 1960
- Blumgart,H.L.; Freedberg,A.St.; Kurland,G.S.:Circulation 1;
1105; 1950
- New Engl.J.Med. 245; 83; 1951
- Bogdanove,E.M.; d'Angelo,S.A.: Endocr. 64; 53; 1959
- Brenner,O.; Black,A.B.; Geddies,R.: Clin.Science 13; 441; 1954
- Broschmann,D.: Zentralblatt für Chirurgie 1278; 90; 1965
Heft 26a, Sonderheft
- Brunish,R.; Hayaski,K.; Hayaski,J.: Arch. Biochem. 98;135;1962
- Bücher,Th.; Russmann,W.: Z. angew.Chemie 75; 881; 1963
- Canadell,J.M.; Barraquer,J.: Exoftalmia endocrina Art., Bar-
celona 1958
- Cassano,C.; Baschieri,L.; Andreani,D.: Press med. 67;631;1959
- Chesky,V.E.; Dresse,W.C.; Hall,H.W.; Duboczky,B.O.:Amer.J.Clin.
Path. 23; 41; 1953
- Hellwig,C.A.; Welch,J.W.: Amer.Surg. 28; 678; 1962
- Clark,E.E.; Shipley,R.A.: J.Clin.Endocr. 17; 1008; 1957
- Moe,R.H.; Adams,E.E.:Surgery 26; 331; 1949
- Clausen,J.; Munkner,T.: Proc.Soc.exp.Biol. 104; 40; 1960
- Clode,W.; Sobral,J.M.; Baptista,A.M.: in Pitt-Rivers,S.65
Advances in thyroid research. London 1961
- Coindet,J.F.:Bibl.univers.Sci.Arts. 14; 190; 1820 zitiert
nach Munkner,T. 1965
- Costa,A.: The Yearbook of Endocrinology, G.S.Gordan,Chica-
go 1961
- Massuco-Costa,A.M.; Mortare,M.: Réunion des Endo-
crinologues de Langue Française 1961
- Courvoisier,B.; deGroot,L.J.; Stanbury,J.B.; Beraud,Th.; Kor-
alnik,L.:Schweiz.med.Wschr. 89; 973; 1959

- Cruchaud, S.; Vannotti, A.; Mahaim, C.; Scazziga, B.: Schweiz. med. Wschr. 84; 478; 1954
- Curtis, G.M.; Swensson, R.E.: J.Clin.Endocr. 8; 434; 1948
- Czerniak, P.; Harell; Steinberg, A.: J.Clin.Endocr. 17; 1448; 1957
- Dailey, M.E.; Skahen, J.R.: New Engl.J.Med. 254; 907; 1956
- D'Angelo, S.A.: J.Clin.Endocr. 23; 229; 1963
- Decker, K.; in G.Hoffmann S.51 ;Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag 1965
- De Fischer, M.; Beckers, M.C.; van den Schrieck, H.G.; de Smet, M.; Ermans, A.M.; Galprin, H.; Bastenie, B.A.: J.Clin. Endocr. 21; 175; 1961
- De Groot, L.J.; Davis, A.M.: Endocr. 70; 492; 1962
- Desmarais, A.; Laham, Q.N.: Rev.Canad.Biol. 19; 1; 1960
- Diezel, P.B.: in Hoffmann, G. S.5, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag 1965
- Dobyns, B.M.; Wright, A.; Wilson, L.: J.Clin.Endocr. 21; 648; 1961
- Steelman, S.L.; Senders, M.A.: Endocr. 70; 864; 1962
- Dowling, J.T.; Freinkel, N.; Ingbar, S.H.: J.Clin. Invest. 39; 1119; 1960
- Duftschiidt: in der Diskussion von Höfer, R.; Pfeiffer, G.S.48 Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Bd.VI Urban & Schwarzenberg 1965
- Egert; Höfer, R.: Nuclearmedizin 1; 380; 1961
- Eichhorn, O.: Schweiz. med. Wschr. 85; 879; 1955
- Eickhoff, W.: in Klein, E. S. 160, Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1964
- Die Schilddrüse, Johann Ambrosius Barth, München 1965
- Einhorn, J.: Acta radiologica (Stockholm), Suppl. 160; 1958
- Emrich, D.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70; 870; 1964
- : in Hoffmann, G., Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag 1965
- Hauswaldt, Ch.; Hoffmann, G.; Keiderling, W.: Med. Welt 499; 1964
- Pfannenstiel, P.; Keiderling, W.; Hoffmann, G.: Nuclearmedizin 3; 183; 1963

- Ermans, A.M.; Dumont, J.E.; Bastenie, P.A.: J.Clin.Endocr. 23;
325; 510; 539; 1963
- Endlich, H.; Harper, P.; Beck, R.; Siemen, W.; Lathrop, K.: Amer.J.
Roentgenology 87; 148; 1962
- Fellinger, K.; in Klein, E. S.105, Schilddrüsenhormone und
Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg
- 1964, Höfer, R.; Vetter, H.: Nuclearmedizin 3; 20; 1963
- Felts, J.H.; Meschan, G.; Oddie, T.H.: J.Clin.Endocr. 19; 330; 1959
- Fitting, W.: J.Clin.Endocr. 20; 569; 1960
- Sonderbände zur Strahlentherapie Bd.52; 263; 1963
- von Eiff, A.W.: Klin.Wschr. 486; 1956
- Flajani, G.: Coll.d'Osservaz.e.riflessi di chir.Bd.III; 270; 1802
- Franke, H.; Börner, W.: Langenbecks Archiv für klin.Chirurgie
309; 309; 1965 Heft 3
- Fraser, R.: Postgrad.Med.J. 36; 418; 1960
- Freyschmidt, P.: in Hoffmann, G. S. 275, Radio-Isotope in der
Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Frieseke, Fa.; Höpfner; Beschreibung zu Gerät FH 96; 1960
- Garbsch, Wiener med. Wschr. 75; 785; 1963
- Gauwerky, F.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 63; 620; 1957
- Petersen, F.: in Hoffmann, G. S.99, Radio-Isotope
in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag Stuttgart
1965
- Gedda, P.O.: Acta endocr. (Kbh) Suppl. 56; 1960
- Georgi, P.; Hartmann, N.: Hoppe Seylers Z.physiol.Chem. 325;
173; 1961
- Scheer, K.E.: in Hoffmann, G. S. 121, Radio-Isotope
in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart
1965
- Goldberg, R.C.; Chaikoff, I.L.: Endocrinology 49; 613; 1951
- Goodwin, J.F.; Mac Gregor, A.G.; Miller, H.; Wayne, E.J.: Quart.
J.Med. 20; 353; 1951
- Goolden, A.W.G.: Brit.Med.Bull. 16; 105; 1960
- Gorden, E.S.; Albright, E.S.: J.A.M.A. 143; 1129, 1950
- Gordon, A.H.; Gross, J.; O'Connor, D.; Pitt-Rivers, R.: Nature
London 169; 19; 1952

- Graul;Stumpf;Kreyl; in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd.V. Urban & Schwarzenberg 1963
- Graves,R.J.:London Medical and Surgical Journal 173;12;1835
- Greenwald:Amer.J.Clin.Nutr. 3; 215; 1955
- Greer,M.A.:in Klein,E. S. 141, Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin,Göttingen,Heidelberg Springer-Verlag 1964
- Smith,G.E.:J.Clin.Endocr. 14; 1374; 1954
- Gregermann,R.I.;Gaffney,G.W.;Shock,N.W.:J.Clin.Invest.41; 2065; 1962
- Gries,F.A.;Matschinsky,F.;Wieland,O.:Biochem.biophys.Acta 56; 615; 1962
- Grinberg,R.;Volpert,E.M.;Werner,S.C.:J.Clin.Endocr. 23; 140; 1963
- Gross,J.:Brit.Med.Bull.10; 218; 1954
- Ford,D.F.;Symchowicz,S.;Horton,J.H.: Ciba Foundation colloquia on Endocrinology X; 182; J.& A. Churchill Ltd., London 1957
- Pitt-Rivers,R.: Lancet II; 766; 1951; I; 439; 1952
- Guillemin,R.:Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 71; 1965
- Guinet,P.:Presse med. 63; 47; 1955
- Hahni,N.S.:Pitt-Rivers,R.:Endocr. 70; 660; 1962
- Heles,J.B.;Myhill,J.;Oddie,T.H.;Croydon,M.:J.Clin.Endocr. and Metab. 21; 189; 1961
- Myhill,J.;Oddie,Th.;Rundle,F.F.:J.Clin.Endocr. 21; 569; 1961
- Halnan,R.E.;Pochin,E.E.Brit.J.Radiol. 31; 581; 1958
- Hamilton,J.G.;Soley,M.H.:Amer.J.Physiol. 127; 557; 1939
- Hamolsky,M.W.;Golodetz,A.;Freedberg,A.St.:J.Clin.Endocr. 19; 103; 1959
- Harrington,C.R.:Biochem.Zeitschr. 20; 300; 1926
- Häusler,G.;Bruns,W.;Kutzim,H.:Nuclearmedizin 5; 316; 1965
- Hauswald,Ch.;Emrich,D.;Keiderling,W.;Hoffmann,G.:in Hoffmann,G. S. 255, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Hedinger,Ch.:Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 66; 13; 1960

- Heim, Schumacher, W.; Frost, D.: Radioaktive Isotope in der Chirurgie, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1961
- Hennig, K.: Strahlentherapie 108; 288; 1959,
- Das Hyperthyroid, Steinhilber, Dresden, Leipzig 1962
 - Zentralblatt für Chirurgie 1254; 90; 1965; Heft 26a Sonderheft
- Hertz, S.; Roberts, A.; Means, J.H.; Evans, R.D.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 38; 510; 1938
- Herwig, E.: Höfer, R.: Nuclearmedizin 1; 380; 1961
- Hess, B.; Bränd, K.: in Klein, E. S. 76, Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1964
- Higgins, H.P.; Bayley, T.A.; Diosy, A.: J. Clin. Endocr. 13; 235; 1963
- Hofther, H.W.; Woolley, E.S.S.: Brit. J. Radiol. 33; 701; 1960
- Hoch, F.L.: Physiol. Rev. (Wash.) 42; 605; 1962
- Hoeflmayr, in Klein, E. S. 211, Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1964
- Höfer, R.; Pfeiffer, G.: in Klein, E. S. 121 Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1964
- Horst, W.: Fortschritte in Röntgenstrahlen, Röntgenpraxis 77; 567; 1952
- Strahlentherapie, 94; 169; 1954
 - Radiojod in Pathophysiologie und Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen, Hamburg 1954
 - Therapeutische Berichte 28; 217; 1956 in Schinz, H.R.; Holthausen, H.S.: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin, Krebsforschung, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1959
 - v. Harnack, G.A.: Dtsch. Med. Wschr. 1259 u. 1292; 1953
 - Heymann, H.J.; Tene, H.J.: Strahlentherapie 106; 191; 1958
 - Rösler, Heinzel, Schneider, Conrad: in Hoffmann, G. Radio-Isotone in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag 1965
 - Ullrich, V.: in Oberdisse, V.; Klein, E. S. 131, Fortschritte der Schilddrüsenforschung, Thieme-Verlag, Stuttgart 1962

Klein, E.: Klin. Wschr. 40; 3; 1962

- in Klein, E. S. 14, Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1964
- in Hoffmann, G. S. 261, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965

Kleine, N.; Emrich, D.; Pfannenstiel, P.; Hoffmann, G.; Keiderling, W. Nuclearmedizin 2; 49; 1962

- in Hoffmann, G.: Radiois. i. d. Endocr. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965

Koefred'-Johnson, H.: Mineral Metabol. Vol. 1; Part. A. 249; 1960

König, M. P.: In Oberdisse, K.; Klein, E. S. 2, Fortschritte der Schilddrüsenforschung, Thieme-Verlag, Stuttgart 1962

- Der Internist 4; 327; 1963
- Baumann, Th.; Schärer, K.; Herren, Ch.: Schw. med. Wschr. 94; 319; 1964

Kopetz, K.; s. Volkmer

Krokowsky, E.; Kunze, H.; Flehmig, R.; Rach, K.: Nuclearmedizin 4; 200; 1964

Kronpecher, S.: Nova acta Leopoldina 22; No. 146, 1 1960

Kuhl, W. P.; Ziff, M.: J. Clin. Endocr. 12; 554; 1952

Kusakabe, P.; Miyake, P.: J. Clin. Endocr. 23; 132; 1963

Kutzing, H.: in Hoffmann, G. S. 141, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965

- Nuclearmedizin 3; 194; 1963

Kutschera-Aichbergen, N.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 66; 133; 1960

Kydd, D. M.; Man, E. B.: J. Clin. Invest. 30; 874; 1951

Lamberg, B. A.: in Hoffmann, G. S. 219, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965

- Hinze, G.: Dtsch. Med. Wschr. 88; 434; 1963
- Wahlberg, P.; Forsius, P. I.: Acta Med. Scandin. 153; 411; 1956

Lehniger, A. L.: Physiol. Rev. 42; 467; 1962

Lewitus, Z.: Acta med. Oriental. 16; 153; 1957

Linder, F.; Ruf, F.: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, S. 775, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1953

- Lissitzky, S.; Roques, M.; Benevand, M. Th.: in Fellingner, K. und Höfer, R. S. 301 Bd. IV, Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, München Urban & Schwarzenberg 1960
- Lybeck, H.: Acta Med. Scand. 158; Suppl. 327; 1957
- Malamos, B.; Moiras, K.; Samara, K.; Levis, G.: Klin. Wschr. 39; 255; 1961
- Martius, C.: 5. Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie, Mosbach-Badeb 1954 S. 143; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955
- Hess, B. Arch. Biochem. 33; 486; 1951
- Mc. Gill, D. A.: Quart. J. Med. 29; 423; 1960
- Mc. Kenzie, J. M.: in: Advances in Thyroid Research, London, Pergamon Press 1961
- Means; De Groot, L. J.; Stanbury, J. B.: Ch. 13. Mc. Graw-Hill Book Company, Inc., New York 1963
- Melo, E. H. L.; Melo, I. M.; Neto, A. C.: J. Clin. Endocr. 23; 561; 1963
- Mertz, D. P.: in Hoffmann, G. S. 247, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Sarkissian, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 209; 1; 1963
- Meuret, G.: Inang. - Diss. Freiburg i. Brg. 1963
- Michel, R.: Sympos. Hormones prot. et dérivat. Prot. 2^{ème} Congr. Intern. de Biochem. Paris 1952
- Cason, J.; Sokoloff, L.: Science 140; 1417; 1963
- Roche, J.; Thieblemont, Michel, O.: in Fellingner, K. und Höfer, R. S. 318, Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. IV München Urban & Schwarzenberg 1960
- Möbius, Zitiert nach Klein, E., 1960
- Moll, E.; Borner, W.: Strahlentherapie 117; 112; 1962
- Moreale de Escobar, G.; Escobar del Rey, F.: Endocrinology 71; 906; 1962
- Morgans, M. E.; Trotter, W. R.: Lancet I; 553; 1957
- Morneburg, H.: SRW Nachrichten 13; 23; 1961
- Mostbeck, A.: Wiener klin. Wschr. 72; 430; 1960
- Munkner, T.: Acta Radiologica Suppl. 234 Stockholm 1965
- Freedberg, A. S.: in Hoffmann, G. S. 165, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965

- Myant, N.B.; Pochin, E.E.: Proc. Roy. Soc. Med. 42; 959; 1949
- Pochin, E.E.; Goldie, E.A.G.: Clin. Scienc. 8; 109; 1949
- Myers, W.G.; Vanderleeden: J. nucl. Med. 1; 149; 1960
- Nadler, N.J.; Joung, B.A.; Leblond, C.P.; Mitmaker, B.: Endocrinology 74; 333; 1964
- Nava, M.; De Groot, L.J.: New England J. Med. 266; 1307; 1962
- Neumann, K.: Die Morphokinetik der Schilddrüse, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1963
- Nilson, L.R.; Borgfors, I.R.; Gamstorp, J.; Holst, H.E. Liden, G.: Acta paediat. 53; 117; 1964
- Numberger, J.: Ärztl. Forschung 5; 233; 1963
- Oberdisse, K.: in Oberdisse, K.; Klein, E., Fortschritte der Schilddrüsenforschung, Thieme-Verlag, Stuttgart 1962
- Osorio, C.; Jackson, D.J.; Gatrside, J.M.; Goolden, A.W.G.: J. Clin. Endocr. 23; 116; 1963
- Palkavits, M.; Varga, L.; Horn, Z.: Strahlentherapie 120; 559; 1963
- Parrow, A.: Scand. J. Clin. Invest. 14; 192; 1962
- Paseyro, P.; Negrin, E.; Morato Manaro, J.; Grosso, O.F.: J. Clin. Endocr. 23; 387; 1963
- Paulsen, F.: in Oberdisse, K.; Klein, E., Fortschritte der Schilddrüsenforschung, Thieme-Verlag, Stuttgart 1962
- Pendred, V.: Lancet II; 532; 1896
- Perry, W.F.; Hughes, J.F.: J. Clin. Invest. 31; 457; 1952
- Pimstone, B.: S. Afr. med. J. 36; 579; 1962
- Hoffenberg, R.; Black, R.: J. Clin. Endocr. 23; 336; 1963
- Pitt-Rivers, R.: Biochem. J. 43; 223; 1948
- Lancet II; 234; 1953
- Brit. med. Bull. 16; 118; 1960
- Cavalieri, R.R.: Biochem. J. 86; 86; 1963
- Sachs, B.J.: in Klein, E. S 1, Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg Springer-Verlag 1964
- Plaskett, L.G.: Biochem. J. 78; 652; 1961
- Poche, R.: in Klein, E. S. 65, Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag, Stuttgart 1964

Pochin, E.E.:

Querido, A.; Stanbury, J.B.: J.Clin.Endocr. 10; 1192; 1950

Rainer, O.: Wien.Klin.Wschr. 70; 99; 1958

- Wien.Klin.Wschr. 70; 140; 1958

Rawson, R.W.: in Werner, S.C. S. 441, The Thyroid, 1955

Rein, H.: Physiologie des Menschen, Berlin, Göttingen,
Heidelberg, Springer-Verlag 1960

- Liebermeister; Schneider, M.: Klin.Wschr. II; 1636; 1932

Reinwein, D.; Liebermeister, H.; Klin.Wschr. 39; 130; 1961

Reynolds, L.; Corrigan, K.E.; Hayden, H.S.: J.Amer.Med.Ass. 151;
368; 1953

Riccabona, G.: in Fellingner, K.; Höfer, R. S.74, Radioaktive
Isotope in Klinik und Forschung, Bd.VI Urban &
Schwarzenberg, München 1965

Riggs, D.S.: Pharmacol.Rev. 4; 284; 1952

Roche, J.: Comptes Rendus des Séances de la Société der
Biologie 146; 1474; 1952

- Michel, R.: Ann.Rev.Biochem. 23; 481; 1954

- Michel, R.; Closon, J., in: Advances in Thyroid Research,
S.497 Ed.by Pitt-Rivers, G. London Pergamon Press 1961

- Michel, R.; Nunez, J.; Wolf, W.: C.R.Soc.Biol. 149; 270; 1953

- Michel, R.; Nunez, J.; Wolf, W.: Biochim.biophys.acta 18;
149; 1955

- de Venanzi, F.; Vera, J.; Coll, E.; Spinetti-Barti:
J.Clin.Endocr. 17; 99; 1957

Rocmans, P.J.; Dumont, J.E.; Ermans, A.M.: in Fellingner, K.; Höfer,
R.S. 59, Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung,
Bd.VI Urban & Schwarzenberg, München 1965

Rolleston, H.D.: The endocrin organs in health and disease,
Oxford University Press, London 1936

Rosenberg, I.N.; Ahu, C.S.; Chalfen, M.H.: J.Clin.Endocr. 21; 554; 1961

Rösler, H.: Horst, W.; Schneider, C.; Brunner, E.: in Hoffmann, G.S.295
Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-
Verlag, Stuttgart 1965

Royer, P.; Mathieu, H.: Path.et Biol. 10; 1035; 1962

Rubenfeld, S.; Brodie, S.; Mitchell, N.; Löwenthal, M.; Kohn:
Arch.Int.Med. 100; 266; 1957

- Ruiz-Torres, A.; Oeff, K.: in Hoffmann, G. S. 213, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Russel, K. P.: Surg. Gyn. Obst 96; 577; 1953
- Russel, W. O.; Ibanez, M. C.; Clark, R. L.: Cancer (Philad.) 16; 1425; 1963
- Salter, W. T.: The endocrine Function of Iodine, Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1940
- Schein, A. H.: Endocrinology 59; 596; 1956
- Schepers, S.; Winkler, C.: in Fellinger, K.; Höfer, R., Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. V Urban & Schwarzenberg, München 1963
- Schmidt, H. J.; Henning, N.; Schleiffarth, F.; Witte, S.; Kleiensteiber, G.; Wolf, F.; Zicha, L.: in Klein, E., Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1964
- Witte, S.; Wolf, F.; Henning, N.: in Hoffmann, G. S. 109, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Schwarz, F.; der Kinderen, P. J.; Houtstra-Lanz, M.: J. Clin. Endocr. 22; 718; 1962
- Schumacher, W.; Frost, D.: Atompraxis 7; 249; 1961
- Shimaoka, K.; Sokal, J. E.; Pickern, J. W.: Cancer (Phil.) 15; 557; 1962
- Shipley, R. A.; Chudzik, E. B.: J. Clin. Endocr. 17; 1229; 1957
- Shorr, E.; Richardson, H. B.; Mansfield, J. S.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 32; 1340; 1935
- Shulmann, S.; Armenia, J. P.: J. biol. Chem. 238; 2723; 1963
- Siegel, E.; Sachs, B. A.: J. Clin. Metab. 24; 313; 1964
- Skanse, B.: Acta Med. Scand. 235; 1; 1949
- Sloan, L. W.; Frantz, V. K.: in S. C. Werner S. 445, The Thyroid, sec. edit. New York: Harber und Row 1962
- Smith: Zitiert nach Klein, E. 1960
- Sokoloff, L.; Kaufmann, S.: J. biol. Chem. 236; 795; 1961
- Stahlblock, H.; Peterson, F.: Nuclearmedizin 4; 156; 1964
- Stanbury, J. B.: J. Clin. Endocr. 13; 1270; 1953
- : in Hoffmann, G. S. 281, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Brownell, G. L.; Riggs, D. S.; Perinetti, H.; Itoiz, J. Castillo, E. B. de: Endemic Goiter. The adaption of man to iodine

- deficiency , Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1954
- Chapman, E.M.: Lancet 1; 1162; 1960
- Hedge, A.N.: J.Clin.Endocr. 10; 1471; 1950
- Riccabona, G.; Janssen, N.A.: Lancet I; 917; 1963
- Sterling, K.: J.Clin.Invest. 37; 1348; 1958
- Chodos, R.B.: J.Clin.Invest. 35; 806; 1956
- Stoll, R.R.; Maraud, R.; Lacourt, P.: Ann.Endocr.(Paris) 22; 282; 1961
- Storaasli, J.P.; Mc.Intyre, M.J.; Friedell, H.L. Weigle, K.E.:
Radiology 65; 489; 1955
- Stucke, K.: Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie 309;
401; 1965; Heft 3
- Stumpf, W.; Graul, E.H.: Med.Klinik 58; 192; 1963
- Sturm, A.: in Greer, M.A. in Klein, E. S. 141, Schilddrüsenhormone
und Körperperipherie , Berlin, Göttingen, Heidelberg,
Springer-Verlag 1964
- Tanaka, S.; Starr, P.: J.Clin.Endocr. 19; 84; 1959
- Tata, J.R.: Rec.Progr.Horm.Res. 18; 221; 1962
- Ermestr, L.; Lindberg, E.: Biochem.J. 86; 408; 1963
- Rall, J.E.; Rawson, R.W.: Endocr. 60; 83; 1957
- Taylor, S.; Stewart, F.S.: Lancet II; 323; 1951
- Trotter, W.R.: Brit.Med.Bull. 16; 92; 1960
- Tenzel, W.V., Skwerer, A.P., Felsham, R.: Amer.J.Obst.Gyn.: 84; 1305;
1962
- Vanderlaan, W.P.; Greer, M.A.: Endocr. 47; 36; 1950
- Storrie, V.M.: Pharmac.Rev. 7; 301; 1955
- Vannotti, A.: Etude de la fonction thyroïdienne avec l'iode
radioactive. Benno Schwabe & Co. Verlag 1957
- : in Hoffmann, G. S. 195, Radio-Isotope in der Endo-
crinologie , Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Vesal, zitiert bei Rolleston.
- Volkmer, K.; Kopetz, K.; Schwarz, K.: in Klein, E. S. 100, Schilddrüsen-
hormone und Körperperipherie , Berlin, Göttingen, Heidel-
berg, Springer-Verlag 1964
- Volpe, R.; Johnston, M.W.; Huber, N.: J.Clin.Endocr. 18; 65; 1958

- Waltherd, B.: Wien.med.Wschr.: 113; 818; 1939
- Warburg, O.: Pflügers Arch.ges.Physiol. 158; 19; 189; 1914
- Wallace, G.B.; Brodie, B.B.: J.Pharmacol. 61; 397; 412; 1937; 65; 220; 1939
- Wegelin, O.: Acta endocr. (Kbh) 22; 157; 1960
- Weltgesundheitsorganisation: Bull.Wld.Hlth.Org. 9; 293; 1953
- Werner, S.C.: J.Clin.Invest. 35; 57; 1956
- Amer.J.Med. 18; 608; 1955
 - :in Hoffmann, G. S. 65, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
 - Spooner, M.: Bull.of the New York Academy for Med. 31; 137; 1955
- Wernze, H.; Dhom, G.:in Klein, E. S. 131, Schilddrüsenhormone und Körperperipherie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1964
- Wharton, T.: zitiert bei Diezel.
- White, K.W.: J.Lab.Clin.Med. 41; 516; 1953
- Willbrandt, W.: Verh.Ges.dtsch.naturf.Ärzte 102; 48; München 1962
- Winkler, C.; Kloos, G.:in Hoffmann, G. S. 79, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Winkler, C.; Schepers, S.: Nuclearmedizin 2; 67; 1962
- Wissig, S.L.: J.Cell.Biol. 16; 93; 1963
- Wittig, G.: Zentralblatt für Chirurgie 1263; 90; 1965 Heft 26a Sonderheft
- Woldring, M.G.S.:in Hoffmann, G.S. 175, Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Goolden, A.W.G.; Gertside, J.M.:in Hoffmann, G.S. 181 Radio-Isotope in der Endocrinologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- Wollmann, S.H.; Spicer, S.S.; Burstone, M.S.: J.Cell.Biol. 21; 191; 1964
- Woolner, L.B.; McConahey, W.M.; Beahrs, O.H.: J.Clin.Endocr. 17; 201; 1957
- Wynn, J.R.; Gibbs, R.; Royster, B.: J.biol.Chem. 237; 1892; 1962
- Zara, M.; Borde, R.: Rev.franc.Endocr.Clin. 3; 345; 1962
- Zondek, H.: Lancet I; 77; 1956

Yamazaki, E.; Noguchi, A.; Slingerland, D.W.: J. Clin. Endocr. 20;
889; 1960

Yen, W.; Acta Endocr. 42; Suppl. 76; 1963

